Mensajeros del paraíso

Las endorfinas, drogas naturales del cerebro

Charles F. Levinthal

Biblioteca
Científica
Salvat

Mensajeros del paraíso

Las endorfinas,
drogas naturales del cerebro

Charles E Levinthal

SALVAT

Versión española de la obra original en inglés
Messengers of Paradise

Traducción: Inés Pardal
Diseño de cubierta: Ferran Cartes / Montse Plass

Escaneado: thedoctorwho1967.blogspot.com
Edición digital: Sargont (2018)

© 1993 Salvat Editores, S.A., Barcelona (para esta edición)
© Editorial Gedisa, 1989
© 1988 *by* Charles F. Levinthal
ISBN: 84-345-8880-3 (Obra completa)
ISBN: 84-345-8906-0 (Volumen 26)
Depósito Legal: B-527-1994
Publicada por Salvat Editores, S.A., Barcelona
Impresa por Printer, i.g.s.a., Enero 1994
Printed in Spain

INDICE

PREFACIO

PRIMERA PARTE: LA HISTORIA DE LA ENDORFINA

I. LECHE DEL PARAÍSO Y DEL INFIERNO

II. EL CEREBRO COMO VIAJE EVOLUTIVO

III. LA QUÍMICA DEL CEREBRO

IV. DÍAS DE DESCUBRIMIENTO: 1971-1973

V. DÍAS DE DESCUBRIMIENTO: 1973-1979

SEGUNDA PARTE: LAS ENDORFINAS Y LA EVOLUCIÓN

VI. PRIMER PASO HACIA EL PARAÍSO: COMBATIENDO EL DOLOR

VII. SEGUNDO PASO HACIA EL PARAÍSO: BIENESTAR SOCIAL, ALIENACIÓN Y ADICCIÓN

VIII. TERCER PASO HACIA EL PARAÍSO: LA BÚSQUEDA DE COHERENCIA Y DE CERTIDUMBRE

IX. VISIÓN DEL PARAÍSO: RISAS Y CREATIVIDAD

Con afecto,
a mis padres, Sam y Mickey,
mi esposa Beth,
y nuestros hijos,
David y Brian.

PREFACIO

Mensajeros del paraíso es un libro acerca de las endorfinas, esos opiáceos producidos por el cerebro que actúan como analgésicos y euforizantes, tal como ocurre con el opio, la morfina y la heroína. Reseña la crónica de su descubrimiento y, en particular, la historia de una comunidad internacional de científicos que, tras lograr identificar a esas sustancias, sigue indagando las implicaciones de su existencia. En palabras de Horace Freeland Judson, yo he intentado "capturar los momentos y movimientos de comprensión", refiriendo sus ordalías y sus triunfos. Se analiza también el papel que las endorfinas han desempeñado en la evolución del cerebro, desde los más antiguos vertebrados hasta los actuales; y se propone la tesis de que el desarrollo evolutivo del cerebro ha estado vinculado con el funcionamiento de las endorfinas. En verdad, hemos dependido siempre de dichas sustancias químicas del cerebro, y de ellas seguimos dependiendo hoy. Es muy posible que sean las endorfinas las que brindan los medios de sustento de nuestras energías creativas, canalizando las conductas novedosas que gradualmente han ido liberando a la especie humana de las limitaciones impuestas por su evolución biológica.

Al rastrear la historia de la investigación en el campo de las endorfinas, he tenido la gran fortuna de poder hablar con muchos de sus principales descubridores. En este sentido, deseo agradecer a Iluda Akil, John Liebeskind, David Mayer, Candace Pert, Eric Simon y Solomon Snyder por su generosidad y franqueza al relatarme sus respectivas historias. Los conceptos expresados en esta obra acerca del papel de las endorfinas en la evolución fueron inspirados por los trabajos de Michael Fanselow, Mortimer Mishkin, Jaak Panksepp, David Pickard y, muy especialmente, Paul D. MacLean. Tengo una deuda de gratitud con ellos por la ayuda que me brindaron al facilitarme

reediciones de sus publicaciones así como reseñas de sus trabajos en marcha. En particular, deseo señalar la ayuda y el aliento prestado por el doctor MacLean en relación con el desarrollo de una visión global evolutiva del funcionamiento de las endorfinas basado en su modelo de cerebro triádico. Espero haber hecho justicia respecto de los importantes aportes efectuados por todos ellos para facilitar una comprensión teórica de las endorfinas.

Deseo también extender mi agradecimiento a John Brockman y Katinka Matson por su manejo insuperable de las finanzas de este proyecto, y a Heinz Pagels, de la Academia de Ciencias de Nueva York, por tener confianza en él y apoyarme en mis búsquedas iniciales en publicaciones especializadas. Debo mencionar asimismo la orientación y apoyo que se me brindó al revisor de esta obra, Marshall De Bruhl, en la editorial Anchor Press/Doubleday. La experiencia con que dirigió el proceso editorial, así como la sensibilidad y cuidado con que lo encaró, han resultado invalorables.

Mis suegros, Milton y Selma Kuby, me han brindado su permanente aliento, respaldo y afecto, por lo cual les estaré eternamente agradecido. Muy especialmente, deseo agradecer a Milton Kuby por actuar como catalizador inicial, sin el cual *Mensajeros del paraíso* no habría sido incorporado al Proyecto de Obras Científicas de la Academia de Nueva York. Debo también expresar mi reconocimiento por la comprensión y paciencia de mis hijos, David y Brian, durante el largo y difícil proceso de escribir este libro. Por sobre todo, agradezco el permanente apoyo y amor de mi esposa, Beth, a lo largo de éste y todos mis demás emprendimientos. Ella ha sido la primera y mejor lectora de este material. Su ajustada visión del mensaje esencial que se propone transmitir *Mensajeros del paraíso* ha orientado eficazmente toda mi tarea y su instinto e intuición nunca han fallado. Me faltan palabras para expresar adecuadamente lo que valen para mí sus aportes a la redacción de esta obra, y cuanto ella significa para mí.

CHARLES F. LEVINTHAL
Huntington, Nueva York

PRIMERA PARTE

LA HISTORIA DE LA ENDORFINA

I. LECHE DEL PARAÍSO Y DEL INFIERNO

Historia del opio

Y cuantos oían debieran verlos,
y gritar todos: ¡Cuidado! ¡Cuidado!
¡Sus ojos refulgentes, su flotante cabellera!
Tres veces un círculo trazad alrededor,
y cerrad los ojos con sacro temor,
pues él ha probado el rocío de miel
y bebido la leche del Paraíso.

SAMUEL TAYLOR COLERIDGE,
Kubla Khan, 1798

Con la salida del sol a comienzos de mayo, en lejanas aldeas de la India, Pakistán, Turquía y una docena de países más donde el clima es cálido y seco, y la mano de obra barata, se inicia un antiguo rito. Acaban de caer los pétalos de las amapolas blancas que inundan los campos, pero las cápsulas que contienen las semillas de las plantas todavía no están maduras. Tras el ocaso del día anterior, los labriegos han practicado una serie de incisiones en las cápsulas, y el zumo blanco y lechoso ha manado toda la noche. Ahora van de planta en planta, recogiendo ese zumo sobre grandes hojas de amapola. Oxidada y endurecida por contacto con el aire, la sustancia adquiere un color pardo rojizo y la consistencia de un jarabe espeso. Luego seguirá oscureciendo, y formará bolitas gomosas de aspecto alquitranado, gusto amargo y olor al heno recién segado.[1]

Las imágenes que evoca la cosecha del opio crudo son exóticas, llenas del misterio de lo prohibido. Y despiertan en no-

[1] K. L. Jones, L. W. Shainberg y C. O. Byer: *Drugs and alcohol,* Nueva York, Harper & Row, 1973, 2a. ed.
C. Kornetsky: Pharmacology: Drugs affecting behaviour, Nueva York, Wiley, 1976.

sotros sentimientos ambivalentes sobre lo que parecen ser fuerzas oscuras y misteriosas en culturas y tiempos remotos. ¿Quién no ha contemplado, lleno de fascinación y horror, fotografías de macilentos adictos chinos, sus rostros apenas visibles entre los vahos de humo del opio? La idea misma de éste nos atrae y repele a la vez.

El opio se ha convertido en metáfora de la ideas de cielo e infierno. La naturaleza brinda excelentes medios para aliviar el dolor con los subproductos de la amapola del opio: el opio mismo y los opiáceos —morfina, heroína y codeína— que pueden derivarse de él. La ironía reside en que el alivio del dolor y la sensación de euforia producida por los opiáceos tienen su precio: la dependencia. Durante mucho tiempo se ha creído que, de poder entender de alguna manera este proceso de adicción al opio, sabríamos algo más sobre las razones que explican por qué esas sensaciones de dolor y euforia parecen regir nuestras vidas. Hasta hace poco, sin embargo, no entendíamos por qué el organismo se vuelve adicto a los opiáceos, y ni siquiera por qué éstos alivian de entrada el dolor.

Ahora sí sabemos por qué. Por primera vez en la historia alcanzamos a comprender cuáles son realmente los orígenes del dolor y de la euforia, infierno y cielo de nuestra existencia. Su comprensión surge de una notable serie de descubrimientos que preanunciaron toda una revolución en el campo de la investigación biomédica. En esencia, el descubrimiento científico clave partió de un hecho: que el organismo fabrica sus propios opiáceos, productos químicos que actúan como el opio y, en verdad, mejor aún.[2]

Gracias a estos nuevos descubrimientos, podemos ahora examinar la historia de nuestros sentimientos ambivalentes hacia el opio en sí. Ocurre que, durante siglos, el opio había sido un producto común y corriente, valorado por igual en las civilizaciones de Occidente y Oriente, sin estar asociado a ninguna de las imágenes negativas que hoy lo rodean. Durante el siglo XIX, específicamente, europeos y norteamericanos colocaban

[2] J. Hughes y otros: "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity". *Nature* 258, 1975, págs. 577-579.

opio y alcohol casi en un mismo nivel. Fue sólo a fines del siglo pasado cuando el péndulo osciló en dirección a lo que un escritor denominara el "lado oscuro del Paraíso".[3]

1. Cosechando el opio crudo en un campo de amapolas afgano. (Arthur Bonner/NYT Pictures.)

La primera descripción detallada del opio procede de comienzos del siglo III a. de C., pero podemos afirmar en forma bastante categórica que el opio se consumía ya por lo menos unos mil años antes. En excavaciones realizadas en Chipre se halló una pipa para opio en cerámica, que databa de fines de la Edad del Bronce, hacia el 1200 a. de C. Vasijas chipriotas de

[3] D. T. Courtwright: *Dark Paradise: Opiate addiction in America before 1940*, Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1982.

esa era muestran detalles de cápsulas de amapola en la que se han practicado incisiones. Los egipcios, por su parte, describieron las cualidades medicinales de la amapola del opio en papiros que se remontan al año 1552 a. de C.[4]

El opio desempeñaba un papel significativo en las leyendas y la mitología de la antigua Grecia. En el culto de Démeter, diosa de la agricultura y la fertilidad, la leyenda decía que al emprender viaje en busca de su hija, Perséfone, la diosa llegó a Siajon, anteriormente denominada Mecone, la ciudad de las amapolas. Recogiendo un manojo de estas flores en los campos, les practicó una incisión, y vio cómo manaba un líquido gomoso y amargo. Al probarlo, Démeter olvidó sus pesares. Ocasionalmente los griegos retrataban a la diosa con una amapola en la mano, en vez del habitual haz de trigo, y la misma flor solía decorar sus altares. Según algunos estudiosos, el opio se utilizaba en los ritos celebrados en Eleusis, para simbolizar la necesidad de olvidar el dolor del año que moría. El término griego que significa opio, *mekion,* surgió de la leyenda de Démeter.[5]

En la *Ilíada* de Homero, Helena de Troya servía a los guerreros griegos, fatigados por el combate, una droga denominada *nepenthe* disuelta en vino. La poción permitía disipar las penas y la ira, de modo que las peores aflicciones quedaban olvidadas. La interpretación generalizada es que el producto servido por Helena era opio. En las ciudades griegas de la

[4] D. Latimer y J. Goldberg: *Flowers in the blood: The story of opium,* Nueva York, Franklin Watts, 1981.
C. F. Levinthal: "Milk of paradise / Milk of hell: The history of ideas about opium", Perspectives in Biology and Mediciner_28,1985, págs. 561-577.
—"Reply To Sapira", Perspectives in Biology and Medicine 29, 1986, págs. 636-637. J. D. Sapira: "Speculations concerning opium abuse and world history", Perspectives in Biology and Medicine 18, 1975, págs. 379-398.
—"Letter to the editor", *Perspectives in Biology and Medicine* 29, 1986, pág. 636.

[5] A. Hayter: *Opium and the romantic imagination,* Berkeley, University of California Press, 1968.
M. D. Merlin: *On the trail of the ancient opium poppy,* Cranbury, New Jersey, Associated University Press, 1984.

época se lo vendía en forma de tortas y caramelos, así como bebidas en las que se lo mezclaba con vino.[6]

Si bien el opio era recetado por médicos del antiguo Egipto, Grecia y el mundo árabe para aliviar una serie de males, su uso medicinal no podía separarse totalmente de su consumo "recreativo" por parte de quienes no sufrían ningún malestar físico. Sus atractivos duales permitieron a los traficantes árabes, en los siglos VIII y IX de la Era Cristiana, introducir con facilidad el opio en Persia, India y China.[7]

2. Antiguo camafeo griego que muestra a Nyx, diosa de la noche, distribuyendo cápsulas de amapola a Hipnos, dios del sueño, Morfeo, dios de los sueños, y Tánatos, dios de la muerte. (Cortesía del profesor William Emboden, California State University, Northridge.)

Europa Occidental fue iniciada en el consumo de opio durante los siglos XI y XII, con el regreso de los cruzados que, a su vez, lo habían aprendido de los árabes. En un comienzo, el

[6] R. M. Julien*: A primer of drug action,* San Francisco, Freeman, 1985, 4a. ed.

[7] D. Wishart: "The opium poppy: The forbidden crop", *Journal of Geography* 73, 1974, págs. 14-25.

opio era utilizado por los hechiceros como ingrediente común en una amplia variedad de pociones. Posteriormente, en los albores de la medicina moderna, el opio comenzó a emplearse como droga terapéutica. En 1520 Paracelso, descollante autoridad médica de su época, promovió el uso de una bebida en la que se combinaban el opio, el vino y una serie de especias, a la que denominó láudano (término posiblemente derivado de una frase del latín que significaba "algo que era laudable"); calificándola de "piedra de la inmortalidad", inició una larga tradición médica al recomendar su uso para prácticamente toda enfermedad conocida. El opio en forma de láudano adquirió tan vasta difusión que, si bien quienes se entregaban a su consumo solían denominarse "comedores de opio", en realidad durante los cuatro siglos siguientes la mayoría de los europeos que lo consumían tendían a beberlo en su forma líquida, en variantes de la fórmula de Paracelso.[8] No hay ninguna referencia histórica de esa época que hiciera mención a la posibilidad de que el opio pudiera crear adicción. Hasta el día de hoy el láudano (definido farmacéuticamente como tintura alcohólica de opio) sigue constando en el registro oficial de la Farmacopea de Estados Unidos (U.S.P.).[9]

El opio y el tráfico en la China

Estamos tan acostumbrados a asociar el opio con la China, que solemos dar por sentado que ese producto fue parte de la existencia de esa nación durante milenios. Es cierto que en algún momento, entre los siglos IX y XVIII, se inventó una nueva fórmula de consumo que en la mente del público se volvería sinónimo de China misma: fumar el opio. No obstante, durante por lo menos ochocientos años tras su introducción en la China, el opio se empleó casi exclusivamente sobre bases medicinales (consumido en crudo), para aliviar el dolor y como

[8]Hayter *Romantic imagination*.

[9] Kornetsky: *Pharmacology*.

remedio contra la disentería.[10] El total de opio importado seguía siendo muy bajo y afectaba a una porción relativamente pequeña de la China, esencialmente la zona alrededor de Cantón, su ciudad portuaria meridional. Existían bolsones de adicción al opio, aunque limitados a provincias aisladas de la región oeste, donde el opio se introducía a través de pasos del Himalaya desde el Tibet y Birmania. En general, todo el opio existente en China procedía del exterior. Considerando la inmensidad de su territorio, sus efectos pasaban casi totalmente inadvertidos. En 1782, un traficante británico sufrió graves pérdidas económicas tratando de descargar un cargamento de opio en Cantón.[11]

Sin embargo, hacia fines del siglo XVIII el panorama comenzó a variar radicalmente. Los ingleses se enamoraron del té. La demanda interna de té chino en Inglaterra repentinamente adquirió proporciones tremendas, y a los fines del intercambio comercial, había que hallar algún producto apropiado para los mercados chinos.[12] Los intentos por importar lana inglesa fueron un absoluto fracaso. El hilado de algodón chino, dispuesto en varias capas, ya brindaba aceptable protección para el invierno. Desde el punto de vista del comerciante inglés, era todo un problema. Peter Fay, autor de *The Opium War [La guerra del opio]*, lo explica así:

> Al parecer China ya lo poseía todo: "el mejor alimento del mundo: arroz; la mejor bebida: té; y las mejores telas: algodón, seda, pieles", como advirtió cierta vez Hart, el inglés que dirigía el servicio aduanero de la China en posteriores años del siglo XIX. Al alimento, bebida y ropas agréguense los artículos manufacturados: pues en la China, al igual que en la India, las artes industriales estaban tan avanzadas que Europa, antes de la Revolución Industrial, casi nada podía ofrecer por comparación. ¿Qué eran los relojes y las cajitas de música

[10] E. L.Way: "History of opiate use in the Orient and the United States", en *Opioids in mental illness,* K. Verebey, comp., Nueva York, Academia de Ciencias de Nueva York, 1982.

[11] J. Beeching: *The Chinese opium wars,* Nueva York, Harcourt Brace Jovanovich, 1975.

[12] D. E. Owen, *British opium policy in China and India*, New Haven, Connecticut, Yale University Press, 1934.

> para rapé fabricadas en Birmingham, en comparación con los empapelados, telas, objetos de laca y porcelana... que salían en tropel de los comercios y talleres de manufactura de la China?[13]

La conquista de la provincia de Bengala, en la India, por parte de tropas británicas en 1773, brindó una solución fortuita. De pronto, el monopolio de las ventas de opio indio de la más alta calidad se encontró bajo el control de la British East India Company. Tal como lo relata el historiador Jack Beeching: "En sus manos habían caído accidentalmente abundantes cantidades de un producto que a cualquier mercader entusiasta bien podría perdonársele el considerarlo la respuesta a sus plegarias: un artículo que se vendía solo, puesto que cualquier comprador que haya adquirido el gusto por el opio siempre vuelve ansiosamente en pos de más, dinero en mano".[14] Con posterioridad, cuando el té pudo adquirirse en otros confines, los mercaderes ingleses siguieron entregando opio de la India a cambio de platería china. China debió pagar las consecuencias duramente, y en forma doble. Las enormes cantidades de opio que ahora inundaban la nación extendieron la práctica de fumar opio por todo el imperio chino, y difundieron su consumo más allá de sus fines medicinales originarios. La perspectiva de la creciente salida de plata de la China significaba, por su parte, una catástrofe potencial para la economía del imperio y una amenaza para la propia dinastía imperial.[15]

Entre tanto, la East India Company se lavaba públicamente las manos, desentendiéndose de toda responsabilidad en el tráfico del opio, al prohibir en sus instrucciones de viaje a los marineros de la compañía que lo transportasen, mientras que abiertamente comercializaban la droga en remates de Bengala y permitían que fuera transportada extraoficialmente a la China

[13] P. W. Fay: *The opium war 1840-1842*, Chapel Hill, North Carolina, University of North Carolina Press, 1975, pág. 53.

[14] Beeching: *Opium Wars*, pág. 23.

[15] A. Waley: *The opium war through Chinese eyes*, Londres, George Allen & Unwin, 1958.

en buques locales británicos y portugueses. En 1799, el emperador de la China emitió el primero de una serie de edictos que prohibía fumar opio, al igual que la importación del producto. "Los extranjeros evidentemente obtienen las más suculentas ganancias y ventajas", decía un decreto dictado para el pueblo chino, "pero que nuestros compatriotas se entreguen a este vicio destructivo e insidioso... verdaderamente resulta odioso y deplorable".[16]

Cuando sugirió que un impuesto al opio podría contribuir a reducir su consumo, el emperador reaccionó furioso: "Es cierto que no puedo impedir el ingreso del veneno que fluye; hombres corruptos y sedientos de ganancias, llevados por los réditos económicos y la sensualidad, derrotarán mis deseos; pero nada me inducirá a obtener una fuente de ingresos a partir del vicio y la desdicha de mi pueblo".[17] La opinión pública en la China por lo general coincidía con la visión del emperador, pues los discípulos de Confucio creían que fumar opio mancillaba el cuerpo y debilitaba los lazos entre los propios antepasados y descendientes. No obstante, el tráfico del opio fue en rápido aumento. En un comienzo, el problema del opio en Cantón podía considerarse aisladamente del resto de la China: aquella ciudad se encontraba a tres meses de viaje por tierra desde Pekín, separada por montañas del corazón de la China.[18] Pero el hábito de fumar opio no podía ser contrarrestado tan fácilmente.

Las medidas imperiales con el tiempo pasaron del decreto a la acción. En 1839 el emperador nombró alto comisionado a Lin Tse-hsu, con el mandato específico de encarar de una vez por todas la amenaza del opio. En meses posteriores de ese mismo año, y en un histórico acto de desafío contra las potencias europeas, en particular Inglaterra, el comisionado Lin confiscó una elevada cantidad de opio y lo incineró públicamente

[16] N. Allen: *The opium trade as carried on in India and China,* Boston, Milford House, 1973, publicado originariamente en 1853, pág. 7.

[17] *Ibid.*

[18] Beeching: *Opium wars.*

en Cantón.[19] Ello dio lugar a grandes tensiones internacionales, y el enfrentamiento entre las autoridades chinas y las inglesas culminó con lo que se conocería como la Primera Guerra del Opio.

Rara vez, en la historia bélica, las concepciones militares de las naciones enfrentadas han sido tan dispares como en la guerra librada entre Inglaterra y la China. En determinado momento, los chinos consideraron la posibilidad de arrojar monos con petardos a los aparejos de los buques de guerra británicos allí anclados, mas nadie pudo acercarse remando lo suficientemente cerca como para poner en práctica ese plan. No es de extrañar que, para 1842, la artillería y los buques de guerra británicos hayan sojuzgado a una nación que no estaba preparada para enfrentar el poder de las armas de fuego europeas. Por fin se firmó el Tratado de Nankín, que puso fin a la guerra.

La victoria y el tratado brindaron a Inglaterra mucho más de lo que ambicionaba y, probablemente, bastante más de lo que había esperado. La isla china de Hong Kong, con uno de los mejores puertos del mundo, fue cedida a Inglaterra como colonia (luego se arrendarían a Inglaterra territorios de China continental hasta el remoto año de 1997); se fijaron otras cinco ciudades de la China como puertos exclusivos de entrada para el comercio británico, y el gobierno chino abonó una gran suma de dinero para cubrir las pérdidas británicas durante la guerra. *The Illustrated, London News* podía jactarse, en 1842, de que el tratado:

> nos asegura unos cuantos miles de dólares y un sinfín de muy refrescante té. Da ímpetu a nuestro comercio, nos cede una isla a perpetuidad, y, en una palabra, hace que la guerra culmine de una manera que satisface nuestros intereses, más que nuestra vanidad.[20]

El tratado, empero, no puso fin a las hostilidades. Estas recomenzaron entre 1858 y 1860, cuando a los soldados y marineros británicos se les unieron franceses y norteamericanos en

[19] *Ibid.*
Waley: *Through Chinese eyes.*

[20] Fay: *The opium war*, pág. 366.

lo que suele denominarse la Segunda Guerra del Opio. Por un tratado de 1860, China finalmente se vio obligada a legalizar el opio dentro de sus fronteras. Su tráfico siguió en aumento, hasta llegar a representar, en 1872, una séptima parte de los ingresos que Gran Bretaña obtenía de la India. Las Guerras del Opio habían conseguido abrir las puertas de China al resto del mundo. Y también habían gestado un país que, hasta bien entrado el siglo XX, ya no pudo negarse a servir los intereses económicos de los gobiernos occidentales.[21]

El opio en Inglaterra

Para el inglés común de mediados del siglo XIX, la Guerra del Opio era algo de índole totalmente comercial, de interés para el Gobierno de su Majestad pero que muy poco o nada incidía en su vida cotidiana. No obstante, el opio cundía por doquier. No era importado de la India, ni mucho menos de la China, sino desde Turquía y, hasta cierto punto, Holanda y Francia. Todos los años ingresaban al país enormes cantidades de opio: entre diez y veinte toneladas en 1820, y cuatro veces esa cifra en 1860.[22] La diferencia más importante entre China e Inglaterra respecto del opio no era la medida de su consumo sino el *modo* en que era consumido. Su forma aceptable de consumo en la Inglaterra victoriana era su ingestión, más precisamente bebiéndoselo en forma de láudano, en tanto que los fumaderos de opio que constituían la práctica oriental eran, por el contrario, identificados por los ingleses con el vicio y la de-

[21] Una de las consecuencias perdurables de esta era surge de un obsequio personal que un oficial inglés de servicio en Pekín le hizo a la Reina Victoria: un gracioso perrito llamado "Lootie", el cual adquirió tal popularidad en Inglaterra que muy pronto se importaron otros canes similares de la China. La nueva raza se conoció como perro pequinés. (Beeching: *Opium wars*.)

[22] V. Berridge: "Opiate use in England, 1800-1926", en *Opioids in mental illness*.
M. Parsinnen: *Secret passions, secret remedies*, Filadelfia, Institute for the Study of Human Issues, 1983.

gradación, asociados con los estratos más marginales de la sociedad. Los fumaderos de opio arrastraban todas las perversas connotaciones que se han transmitido hasta los tiempos modernos, en tanto que los respetables salones de las familias inglesas de clase media eran los sitios donde el opio se bebía.

En gran medida, el difundido consumo del opio en Gran Bretaña puede rastrearse en la popularidad de un libro, *Mysteries of Opium Reveal'd [Los misterios del opio revelados*], escrito por John Jones en 1700. Cabe citarlo aquí porque se trató de la primera obra de importancia en Inglaterra que no enfocó al opio meramente como producto medicinal, sino como hábito. Las conclusiones del libro acerca de su consumo no llegaban a justificarlo en su totalidad pero, lamentablemente, tan poco se decía sobre los riesgos potenciales de la adicción que el lector desprevenido muy bien podía creer que se trataba de una práctica aceptable si se la mantenía dentro de niveles moderados. A la vez, una destacada autoridad médica, el doctor John Brown, enseñó a miles de estudiantes de medicina de Europa, mediante sus textos, y hasta bien entrado el siglo XIX, que recetar opio, particularmente en su forma de láudano, era la mejor manera de mantener el apropiado equilibrio interno del organismo.[23]

Con escritos de este tipo, la Inglaterra del siglo XIX, así como otros países europeos de la época, podían sentirse justificados en su afición al opio, un producto que levantaba tanto el ánimo que los nuevos obreros industriales le aplicaron el mote de Elevación. Sus raciones eran limitadas y baratas (menos costosas que el *gin* o la cerveza); la opinión médica, en el mejor de los casos, estaba dividida acerca de cualquier peligro potencial; no se había formado una opinión pública negativa (a un adicto no se lo consideraba peor que a un borracho); y rara vez o nunca había problemas con la policía. Además, se estaba traduciendo un sinnúmero de libros, del turco o el persa al inglés, que exaltaban las virtudes del opio. Algunos boticarios se mostraban preocupados por las tendencias hacia su enorme

[23] Hayter: *Romantic imagination.*

consumo, pero la mayoría no demostraba ninguna inquietud.[24] No se necesitaba ninguna autorización especial para su venta, de modo que terminaba siendo ofrecido por los minoristas junto con muchos otros productos corrientes. En los registros de un "farmacéutico y almacenero" de Londres constaba el ingreso de cerveza de jengibre, pintura, trementina y láudano. En ese sentido, el opio era la aspirina de la época.[25]

3. Tarjeta de publicidad del siglo XIX para el "Jarabe Calmante de Mrs. Winslow", popular remedio a base de opio recomendado para las madres y sus hijos. (Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, Maryland.)

A casi todos los bebés y niños pequeños de Inglaterra por aquel entonces se les administraba opio; para su nacimiento, por ejemplo, ya se tenía un preparado con anticipación.[26] Se vendían docenas de fórmulas a base de láudano como remedios, con atractivos nombres tales como "Licor de Godfrey", "Jarabe Calmante de Mrs. Winslow", "Penique de Paz" y "Elixir del Opio de McMunn". Se los administraba para el dolor de muelas, los cólicos, o como simple manera de tener quietos a los niños. Resultaba particularmente atractivo para la nueva forma de vida de las operarías mujeres de la era industrial en

[24] *Ibid.*

[25] Barridge: *"Opiate use in England".*

[26] *Ibid.*

las ciudades fabriles de Inglaterra. El historiador Peter Fay lo explica así:

> Cuando se iban a la fábrica debían dejar a sus pequeños hijos al cuidado de ancianas o de otros niños de poca edad; no podían hacer otra cosa; y tranquilizar primero a los pequeñuelos no era más que una medida habitual de prudencia. Un farmacéutico perfectamente respetable de Manchester abastecía con regularidad a setecientas casas particulares, mezclando su marca específica de "tranquilizante" a razón de cien gotas de láudano por onza, y vendiendo cinco galones por semana.[27]

En una ciudad relativamente pequeña como lo era Coventry, el producto más vendido era el Licor de Godfrey, mezcla de opio con sasafrás y melaza para endulzarlo. Se vendían diez galones por semana, lo que representaba aproximadamente doce mil dosis que serían administradas a tres mil bebés de menos de dos años.[28]

De este clima de aceptación hacia el opio surgió en Inglaterra un nuevo fenómeno cultural: el escritor adicto. Se creía que el opio podía ayudar el proceso creativo, idea tan errónea como la análoga sobre el LSD en la década de 1960. Quien dio el primer paso fue Thomas De Quincey, y su libro *Confesiones de un opiómano inglés*, publicado en 1821, se convirtió en biblia del movimiento.[29] En determinado momento De Quincey se declaró a sí mismo "el Papa de la verdadera iglesia del opio".

Imposible saber cuántos lectores ingleses comenzaron a experimentar con el opio como resultado directo de las *Confesiones* de De Quincey. En un periódico de 1823 se refería la muerte de un joven a raíz de una sobredosis de opio, aparentemente tras experimentar con la droga. En el curso de la indagación judicial, un médico atestiguó estar al tanto de un alar-

---

[27] Fay: *The opium war*, pág. II.

[28] E. M. Brechen *Licit and illicit drugs*, Boston, Little Brown, 1972.

[29] M. H. Abrams: *The milk of paradise*, Nueva York, Harper & Row, 1962. T. De Quincey: *Confessions of an English opium-eater*, A. Hayter, comp., Harmondworth, Middlesex, Penguin, 1975 (originariamente publicado en 1821).

mante incremento en casos tales, "de resultas de un librito publicado por un hombre de letras, que relata muchos casos extraordinarios de ingestión de opio".[30] No cabe duda de que el libro de De Quincey determinó que el beber opio (algo a lo que De Quincey era adicto) se pusiera de moda como manera de expandir la propia capacidad intelectual.[31] Su mensaje era que el opio podía abrir todo un campo anteriormente desconocido de imágenes para el poeta, el músico o el artista. Citemos a Alethea Hayter, en su obra *Opium and the Romantic Imagination*:

> Era como el hombre que acaba de explorar un siglo casi desconocido y regresa para asombrar a sus propios compatriotas con la descripción.[32]

Pero tal como ocurrió luego con el LSD, las ventajas que el opio parecía proporcionar serían ilusorias a la larga. Hayter lo dice muy bien:

> Buena parte del supuesto ímpetu intelectual que produce el opio no es más que una ilusión subjetiva en el adicto: él *siente* que tiene ideas brillantes y realiza difíciles hazañas intelectuales con extraordinaria facilidad, pero los resultados no suelen ser comprobados por logros objetivamente mensurables... Las vastas obras filosóficas que pueden explicarlo todo no llegan a escribirse, o, si se las escribe, nada explican.[33]

Sin embargo, se escribieron algunas obras maestras. El poeta Samuel Taylor Coleridge, adicto al opio y que nunca pudo abandonar el hábito aunque lo intentó, escribió, durante

[30] G. Lindop: *The opium eater: A life of Thomas De Quincey*, Nueva York, Taplinger, 1982, pág. 248.

[31] La bebida particular a base de opio preferida por De Quincey y sus colegas de las letras era el láudano de Sydenham, a partir de la receta desarrollada por uno de los más grandes médicos ingleses del siglo XVII, Thomas Sydenham. Se trataba de opio disuelto en jerez y aromatizado con canela, clavo de olor y azafrán. (D. F. Musto: *The American disease: Origins of narcotic control*, New Haven, Connecticut, Yale University Press, 1973.)

[32] Hayter: *Romantic imagination*, pág. 104.

[33] *Ibid.*, pág. 43.

las primeras etapas de su adicción, *The Rime of the Ancient Mariner*. Su magnífico poema *Kubla Khan* surgió de imágenes inducidas por visiones y sueños provocados por el láudano. Con el tiempo, Coleridge llegó a consumir más de medio galón de láudano por semana. Hay opiniones controvertidas acerca de la posibilidad de que Edgar Allan Poe fuera un opiómano de la misma magnitud que De Quincey o Coleridge, pero por lo general se tiene por cierto que era ocasional bebedor de opio, y que varios de sus cuentos y poemas surgieron de sobredosis de láudano.

Tal vez el lazo más directo entre el consumo de opio por parte de un autor y una obra literaria específica se dé en una novela de Wilkie Collins, *The Moonstone [La piedra lunar]*, publicada en 1868 y considerada por muchos críticos la primera y más grande de las novelas policiales inglesas. A lo largo de la trama de su novela, Collins parece haber capitalizado sus experiencias personales con el opio y, al hacerlo, anticipado en más de sesenta años los descubrimientos científicos sobre ciertos fenómenos psicológicos asociados con el consumo de drogas. En un caso, denominado de disociación o de aprendizaje dependiente del estado de drogado, los recuerdos de los hechos ocurridos bajo los efectos de la droga no pueden retornar a la memoria cuando esos efectos se disipan, pero pueden volver cuando se reintroduce la droga. En *La piedra lunar* el personaje central, Franklin Blake, recibe de un amigo el consejo de tomar láudano como medio de descubrir dónde, sin saberlo, había ocultado el famoso diamante que da título al libro. La racionalidad de la medida le es explicada de la siguiente manera: "Recordarás, bajo la influencia de la segunda dosis de opio, el lugar donde ocultaste el diamante bajo la influencia de la primera dosis".[34] A juzgar por datos biográficos, Collins era tan adicto al láudano como Coleridge, y mientras escribía *La piedra lunar* consumió enormes cantidades de opio.[35]

---

[34] W. Collins: *The moonstone*, Harmondsworth, Middlesex, Penguin, 1966 (originariamente publicado en 1868), pág. 443.

[35] S. Siegel: "Psychopharmacology and the mystery of *The Moonstone", American Psychologist 40*,1985, págs. 580-581.

Con el tiempo, el romance literario con el opio se derrumbó en medio de sus propios ensueños. En 1870 Dickens escribió acerca de la adicción al opio de John Jasper, un personaje en *The Mystery of Edwin Drood [El misterio de Edwin Drood]*, su última novela, inconclusa, sin ser él mismo adicto. Aparentemente Dickens solía acompañar a policías de ronda por Londres para ver por sí mismo los fumaderos de opio que existían en la ciudad, pero nunca consideró necesario experimentar él mismo con la droga con el fin de escribir al respecto.[36] De manera análoga, Charlotte Bronté pudo escribir sobre un personaje adicto al opio, en su novela *Villette*, basándose enteramente en su imaginación personal. En general, los críticos literarios consideran que este último enfoque es muy superior. Tal como lo expresa Hayter:

> Los escritores todavía pueden escribir, y escriben bien por fragmentos, cuando han sido adictos al opio durante muchos años; ello no necesariamente ocurre sólo durante los períodos de abstinencia, aunque en algunos casos éstos brindan la energía necesaria para llevar al papel la creación imaginativa que de otro modo podría haber quedado inútilmente aprisionada en la mente. Pero lo que sostenía al todo ha desaparecido, y ya no irradian las grandes imágenes luminosas que arrojan luz y formas a lo largo de las vastas comarcas de la imaginación de un autor. Las imágenes siguen allí, pero algunas están oscurecidas, otras, iluminadas por espeluznantes faroles, y todas permanecen encerradas.[37]

El opio en los Estados Unidos

En muchos sentidos, el consumo de opio en los Estados Unidos se dio de manera paralela a esa práctica en Inglaterra. En una investigación sobre treinta y cinco farmacias de Boston en 1888, se descubrió que el 78 por ciento de las recetas que se habían repetido tres o más veces contenían opio. La amapola del opio se cultivaba vastamente en Vermont y New Hamp-

[36] Beeching: *Opium wars.*

[37] Hayter: *Romantic imagination,* pág. 336.

shire, en Florida y Luisiana, y, más tarde, en California y Arizona. Sólo para 1942 el cultivo de la amapola del opio se declaró ilegal en Estados Unidos. Las mujeres superaban a los hombres en proporciones de tres a uno en cuanto al consumo de opio, pues tanto en Estados Unidos como en otros países beber alcohol no se consideraba respetable en el sexo femenino. Tal como lo expresó Edward Brecher, la consecuencia de ello era que "los maridos bebían alcohol en el bar; las mujeres tomaban opio en la casa".[38] En 1897 el catálogo de Sears, Roebuck anunciaba la venta de láudano sin receta médica a seis centavos la onza. Otros remedios eran destinados específicamente a los alcohólicos. Por ejemplo, la "Cura secreta Estrella Blanca contra el alcohol" se publicitaba como agregado para el café del caballero después de la cena, de modo que se sintiera menos inclinado a reunirse con sus amigos en el bar de la zona. En efecto: así se quedaba dormido en la mesa antes de terminar la cena, pues la "cura" era a base de opio. Si se volvía dependiente del opio de resultas de la "cura contra el alcohol", tenía la suerte de poder encargar una "Cura para el hábito del opio" anunciada en otra página del mismo catálogo. Era muy probable que los ingredientes de esta última incluyeran alcohol.[39]

Dada la apertura con que se ingería y bebía opio en los Estados Unidos del siglo XIX, parece razonable llegar a la conclusión de que, en buena medida, el fanatismo de la reacción contra los fumaderos de opio tenía motivaciones raciales. Era evidente la intensa hostilidad contra los miles de hombres y niños chinos traídos al Oeste norteamericano durante las décadas de 1850 y 1860 para construir los ferrocarriles. Mediante un sistema de viaje a crédito, estos inmigrantes chinos adeudaban el costo del pasaje a sus patrones, y con sus jornales podían en teoría pagar luego la deuda e incluso financiar un pasaje de regreso a su tierra natal. Pero muy pocos consiguieron acumular lo necesario para el regreso. Como la mayoría de los trabajadores chinos eran reclutados en la zona de Cantón, donde el

[38] Brechen *Drugs*, pág. 17.

[39] E. H. Kaplan y H. Wieder. *Drugs don't take people: People take drugs*, Secaucus, New Jersey, Lyle Stuart, 1974.

tráfico de opio era particularmente intenso, la práctica de fumar la droga les era bien conocida, y actuaba como válvula de escape para una sociedad de hombres visiblemente oprimidos. En 1875 San Francisco prohibió la práctica de fumar opio, por temor, citando una publicación de la época, de que "muchas mujeres y jovencitas, así como jóvenes hombres de familias respetables, fuesen inducidos a visitar los fumaderos, donde se sumían en la ruina moral y de toda índole".[40] Le seguiría una serie de leyes nacionales que prohibían fumar opio, mientras que la reglamentación de su consumo por otros medios no recibió ninguna atención de los legisladores. A comienzos del siglo XX, sin embargo, el control social de los fumaderos de opio se vio eclipsado por la aparición de drogas mucho más amenazadoras.

La morfina, la jeringa y el advenimiento de la heroína

En 1803 el empleado de una farmacia de Einbeck, Alemania, llamado Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, aisló por primera vez una base alcalina de color blanco amarillento en el opio puro: aquélla resultó ser su ingrediente activo primario. Su descubridor la denominó morfina, en homenaje a Morfeo, el dios griego de los sueños. Por vez primera, el 75 por ciento del peso total del opio —resinas inactivas, aceites, azúcares, proteína— podían separarse y desecharse.[41]

De los productos opiáceos activos remanentes, sin duda la morfina era el más potente. Representaba, aproximadamente, el 10 por ciento del peso total del opio crudo, pero era casi diez veces más potente. Todos los demás productos opiáceos que serían aislados con el tiempo (por ejemplo, la codeína en 1832) eran más débiles que la morfina y representaban una proporción muy inferior del peso total del opio.

[40] Brechen *Drugs*, págs. 42-43.

[41] A. K. Reynolds y L. O. Randall: *Morphine and allied drugs*, Toronto, University of Toronto Press, 1957.

4. Ilustración de fines del siglo XIX que muestra a jóvenes trabajadoras en un fumadero de opio en Nueva York, como parte de una campaña difundida por los medios de comunicación de la época para declarar ilegal la práctica de fumar opio. (Archivo Bettmann.)

En la comunidad científica, el descubrimiento de Sertürner fue saludado como uno de los grandes hallazgos de la época. Era como si, de pronto, se hubiera descubierto el medio para reforzar el poder del vino convirtiéndolo en brandy. La ventaja más notoria de los cristales de morfina respecto del opio en sí residía en su pureza y potencia sin altibajos. Uno de los problemas que planteaba la administración del opio había radicado siempre en la variabilidad de sus efectos, de una tanda a la siguiente. En 1831 el Instituto de Francia adjudicó a Sertürner una recompensa de 2000 francos "por haber abierto el camino

hacia importantes descubrimientos médicos".[42] Sin embargo, dentro de la profesión médica no hubo mayor entusiasmo por la posibilidad de pasar del opio a la morfina en el tratamiento de los pacientes. Como debía realizarse un proceso químico, la morfina terminó siendo más costosa que el opio. Además, los médicos se mostraban renuentes a abandonar un producto que había figurado en el arsenal de los tratamientos durante siglos, en el cual tanto hincapié se había hecho en el curso de sus estudios, y que hallaba tan buena disposición en los pacientes: todo, para reemplazarlo por una droga que acababa de ser introducida. Pero la profesión médica apenas si comenzaba a verse en condiciones de poder reaccionar ante el desarrollo de nuevos productos.

Lentamente, la morfina fue incorporándose en una gran variedad de remedios patentados que estaban al alcance del público. Sin embargo, no fue sino en 1856, cuando se inventó la jeringa hipodérmica en Inglaterra, que la morfina se convirtió en droga medicinal preponderante y, por ende, encuadrada dentro de la esfera de la profesión.[43] En Estados Unidos, el nuevo potencial introducido por una inyección de morfina coincidió con los traumas provocados por la Guerra Civil. En su libro *The Opium Habit*, escrito en 1868, Horace Day expresaba vívidamente los horrores provocados por la guerra:

> Sobrevivientes mutilados y destrozados de cien campos de batalla, soldados enfermos o inválidos que salían de prisiones hostiles, esposas y madres angustiadas y desesperadas por la matanza de sus seres más queridos, hallaban, en muchos casos, alivio temporario de sus sufrimientos en el opio.[44]

Se calcula que durante la guerra, y tan sólo entre las fuerzas de la Unión, se distribuyeron diez millones de píldoras de opio

[42] D. I. Macht, "The history of opium and some of its preparations and alkaloids". *Journal of the American Medical Association* 64, 1915, págs. 477-481. Citas en pág. 481.

[43] Courtwright: *Dark paradise*.

[44] Citado en C. E. Terry y M. Pellens: *The opium problem*, Montclair, New Jersey, Patterson Smith, 1970 (edición originaria 1928), pág. 5.

y más de dos millones de onzas de productos opiáceos. La adicción al opio llegó a conocerse como la "enfermedad del soldado".[45] La información sobre la jeringa probablemente fue demasiado tardía como para que pudieran difundirse las inyecciones de morfina durante la guerra misma, pero pronto se hizo asequible para quienes, durante ese período, se habían vuelto adictos al opio.

Hacia 1880, prácticamente todo médico norteamericano poseía una jeringa, y la nueva opción que brindaba una inyección de morfina, poderosa y de rápida capacidad para aliviar el dolor y provocar euforia, transformó las prácticas medicinales. David Courtwright expresó lo revolucionario del cambio ocurrido:

> El paciente, fortificado al instante por sentir aliviado su dolor, e imbuido de una sensación de bienestar, recordaría el maravilloso efecto de la droga administrada de esta manera y probablemente solicitaría el mismo tratamiento en el futuro, especialmente si lo aquejaba un mal crónico y experimentaba reiterados dolores. El médico, por su parte, también se sentía mejor al aplicar la inyección. Su paciente respondía rápidamente; el dolor desaparecía y el estado de ánimo mejoraba. Los elogios eran profusos, y seguía recibiendo pacientes. Lo más importante de todo era la sensación, que debe de haber sido inigualable para el médico del siglo XIX, de que por fin podía hacer algo por el paciente; por primera vez en toda la historia de la medicina, era posible dar a una vasta serie de males un alivio instantáneo y sintomático. Una jeringa de morfina era, en un sentido bien real, una varita mágica.[46]

Un distinguido facultativo de la época, sir William Osier, dio a esas inyecciones el mote de "G.O.M." ("God's Own Medicina", o la propia medicina de Dios). Un popular texto médico de 1880 enumeraba cincuenta y cuatro enfermedades que podían ser tratadas con inyecciones de morfina: desde la anemia y la angina de pecho, pasando por diabetes, ninfomanía

[45] Julien: *A primer*.

[46] Courtwright: *Dark paradise*, pág. 47.

y neuralgia ovárica, hasta tétanos, vaginismo y malestar matutino.[47] David Macht, al escribir una reseña histórica en un número de 1915 del *Journal of the American Medical Association,* declaró que "si toda la materia médica a nuestra disposición se limitara a la elección y empleo de un solo producto, estoy seguro de que muchos, por no decir la mayoría de nosotros, escogeríamos al opio".[48] No obstante, hubo también algunos médicos destacados que reconocieron los peligros de la adicción a esas drogas. En un discurso pronunciado en 1860, Oliver Wendel Holmes (padre), decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, manifestó su propia inquietud:

> La constante prescripción de opiáceos por ciertos médicos... ha vuelto muy difundido el consumo habitual de la droga en esa región (el Oeste de Estados Unidos)... Una terrible desmoralización endémica se traiciona a sí misma en la frecuencia con que por la calle se ve el rostro demacrado y los hombros caídos de los borrachos de opio.[49]

La introducción de la morfina inyectable había empeorado las cosas. En 1900, John Witherspoon, que luego sería presidente de la Asociación Médica Norteamericana, se vio impulsado a advertir a sus colegas:

> ¡Ah, Hermanos!, nosotros, los representantes de la más grande y noble profesión del mundo... debemos... advertir y salvar a nuestro pueblo de las garras de este monstruo de cabeza de hidra...
>
> El hábito de la morfina está creciendo a ritmo alarmante, y no podemos deslindar responsabilidades, sino que debemos reconocemos culpables por administrar demasiado a menudo esa sirena seductora, hasta que se anula el poder de voluntad.[50]

---

[47] Brechen *Drugs.*

[48] Macht: "History of opium", pág. 477.

[49] Musto: *American disease,* pág. 4.

[50] *Ibid.,* pág. 253.

5. Aviso farmacológico de la Compañía Bayer, circa 1900, que mencionaba a la heroína y la aspirina como dos de sus productos. La colocación en Stone Street es pura coincidencia.[51] *(Archivo Bettmann.)*

Contra el marco de una creciente preocupación por la adicción a la morfina, en 1898 la empresa Bayer introdujo en Alemania un nuevo derivado de ella, destinado a aliviar el dolor y denominado heroína.[52] Fue desarrollado en el laboratorio de un químico, Heinrich Dreser, quien ya anteriormente, en la década de 1880, había logrado desarrollar la aspirina (ácido acetilsalicílico) como analgésico.

De veinte a veinticinco veces más poderosa que la morfina, y supuestamente libre de las propiedades adictivas de aquélla, la heroína (del alemán *heroisch*, poderoso) fue aclamada como preparado totalmente carente de riesgos. Se la recomendó incluso como tratamiento para la adicción a la morfina. Entre 1898 y 1905, no menos de cuarenta estudios médicos sobre in-

[51] En jerga moderna, "stone' significa drogarse. [*T.*]

[52] G. R. Gay y E. L. Way: "Pharmacology of the opiate narcotics", en *It's so good, don't even try it once: Heroin in perspective,* D. E. Smith y G. R. Gay, comps., Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, 1972. Véase también nota 3, capítulo 6.

yecciones de heroína no informaban sobre su potencial adictivo.[53] Las poderosas propiedades adictivas de la heroína, alrededor del doble de la morfina, no fueron plenamente reconocidas hasta 1910.[54]

El fin del siglo XIX representó una vuelta de tuerca en la historia del opio y sus derivados. Vista otrora con inquietud pero sin llegar a ser motivo de alarma, la adicción al opio y a la morfina nunca volvería a ser tratada con tanta ligereza. Hacia 1900, se calculaba que había un total de 250.000 adictos en Estados Unidos.[55] La magnitud de la cifra de por sí habría dado razón suficiente para que los reformistas buscasen algún mecanismo para el control de la droga, aunque también cundía el temor de que, a pesar de la popularidad de los opiáceos entre todos los estratos sociales, el problema de la adicción se hallaba ahora estrechamente asociado con las "clases bajas" o con el "submundo del hampa". Por añadidura, se estaba iniciando un movimiento de reforma contra lo que se percibía como indiferencia de las empresas hacia el bienestar público. Los peligros de la distribución mayorista no reglamentada de medicamentos patentados, muchos de los cuales contenían opio, fueron tema de una muy publicitada serie de artículos escritos por el reformista Samuel Hopkins Adams en la revista *Collier's* entre 1905 y 1907. La denuncia que hizo Upton Sinclair sobre la industria frigorífica en su novela *The Jungle*, escrita en 1906, había inducido a la rápida aprobación de la ley de Inspección de Carnes. La ley de Alimentos y Medicamentos Puros, aprobada ese mismo año, era parte de ese programa de reforma social. Ahora se exigía que las etiquetas especificaran cuánto alcohol u opio, amén de otras sustancias, contenía determinado medicamento: el opio todavía podía venderse en esa forma siempre que en la etiqueta figurase la frase "provoca hábito".

[53] Terry y Pellens: *Opium problem.*

[54] Gay y Way: "Opiate narcotics".

[55] Musto: *American disease.*

Como era previsible, la venta de esos medicamentos cayó hasta casi la tercera parte en el curso de unos pocos años.[56]

Además de las presiones internas, los sucesos internacionales de la época ejercieron significativa influencia sobre lo que finalmente serían esfuerzos legislativos por controlar el consumo de opiáceos. El siglo XX introdujo el nuevo papel de Estados Unidos como potencia mundial. Al asumir el control de las Filipinas como parte del tratado que puso fin a la guerra con España en 1898, Estados Unidos obtuvo acceso a mercados comerciales potencialmente lucrativos en Asia. Los intereses financieros dentro de Estados Unidos, que miraban específicamente hacia China, procuraron valerse de iniciativas diplomáticas para allanar el camino.

La estrategia primordial fue el anuncio de apoyo norteamericano en la lucha de la China por librarse de la opiomanía, y con el fin de demostrar su sinceridad el país del Norte efectuó un primer llamamiento en pos de un encuentro internacional sobre el tema del tráfico del opio. El gesto, sin embargo, resultó un poco torpe. Tal como lo expresó el historiador David Musto, "Estados Unidos, en vísperas de asistir al encuentro internacional que había convocado para ayudar a China con sus problemas del opio, descubrió que no tenía en su territorio restricciones nacionales al opio. Para guardar las apariencias, rápidamente dictó una legislación".[57]

La legislación que satisfizo las necesidades del momento consistía en la prohibición del opio destinado a fumar, aprobada en 1909. Sus efectos en el plano interno serían escasos, pues pocos norteamericanos consumían opio de esa manera. No obstante, comenzaba a cobrar ímpetu la necesidad de lanzar un primer programa importante de reglamentación directa de la adicción a los opiáceos. En 1914 se aprobó la ley Harrison sobre Narcóticos, que prohibía el opio, la heroína y la morfina (así como la cocaína, la marihuana y varias otras sustancias) en todo preparado no confeccionado bajo receta, y convertía en

[56] *Ibid.*

[57] *Ibid.*, pág. 4.

delito la posesión de opio o sus derivados sin la correspondiente prescripción. Musto describe la manera en que se recibió públicamente la nueva ley:

> La aprobación de la ley Harrison se efectuó tras consultas con los correspondientes intereses comerciales y profesionales, a partir de la obligación de Estados Unidos hacia otras naciones, y con el apoyo de grupos reformistas, mas no fue cuestión de primordial interés nacional. Aunque posteriormente las drogas se convirtieron en tema de gran interés popular, la aprobación de la ley Harrison en 1914 pareció la bofetada aplicada de rutina a un mal moral, algo parecido a la ley Mann o las leyes anti-lotería. Pasó en gran medida inadvertida porque el tema del control de narcóticos no provocaba en absoluto la controversia asociada con la prohibición del alcohol...
>
> Casi nadie utilizaba el término templanza al discutir el consumo de opiáceos o cocaína después de 1900; para las primeras décadas del siglo, se dictaminó en debate público que ninguna de las dos clases de drogas tenía valor alguno salvo corno medicamento. [...] La única cuestión debatida públicamente en referencia a los narcóticos era cómo controlarlos, y no (como en el caso del alcohol) *si* había que controlar.[58]

Fue por ese entonces que se iniciaron en forma organizada los primeros programas para la rehabilitación de los adictos a los opiáceos.[59]

Calmantes, adicción y endorfinas

Tras la decepción con la heroína como calmante potencialmente útil para el dolor, prosiguió la búsqueda de alternativas que no poseyeran propiedades adictivas. Cuando en 1939 se descubrió la meperidina (marca de fábrica: Demerol), originariamente como antiespasmódico, se alentaron grandes esperanzas de que sus efectos analgésicos también pudieran ser no adictivos. Al poco tiempo, sin embargo, se reconoció que era posible la adicción con Demerol. En verdad, los nuevos tipos de calmantes sintéticos se consideraron más peligrosos que

[58] *Ibid.*, pág. 65.

[59] Terry y Pellens: *Opium problem.*

cualquiera existente en el reino de la naturaleza, pues sus efectos pueden hacerse sentir en cantidades increíblemente milimétricas. Viene al caso una droga sintética denominada etorfina, que es de cinco mil a diez mil veces más potente que la morfina y alivia el dolor con una dosis tan baja como la de un diezmilésimo de gramo.[60] No cabe duda de que una sustancia de esta índole sería extremadamente adictiva.

¿Por qué existe un vínculo aparentemente insoslayable entre calmar el dolor y la adicción física? ¿Qué hay, en el cerebro, que responde con tanto deseo a estos productos químicos? En 1973 se produjo un descubrimiento científico que aclaró el tema. Tres laboratorios —en Nueva York, Baltimore y Uppsala, Suecia— informaron, de manera simultánea e independiente el uno del otro, acerca de un asombroso descubrimiento.[61] Si bien sus métodos eran algo diferentes, los tres descubrieron puntos receptores específicos, en el cerebro y la médula espinal, que eran sensibles a un derivado del opio, la morfina.

Parece sumamente improbable que se hubiera desarrollado un sistema receptor de los opiáceos simplemente para recibir el zumo de una amapola. La existencia de una cerradura implicaba la existencia de una llave (o llaves) dentro del mismo sistema nervioso. En 1975 comenzó a aclararse el panorama. John Hughes y Hans Hosterlitz en Aberdeen, Escocia, anunciaron el descubrimiento de una sustancia con características opiáceas en el cerebro, que reproducía los efectos de la morfina.[62] En el

---

[60] S. H. Snyder "Opiate receptors and internal opiates", *Scientific American* 236, 3, 1977, págs. 44-56.

[61] C. B. Pert y S. H. Snyder: "Opiate receptor Demonstration in nervous tissue", *Science*, 179, 1973, págs. 1011-1014.
E. J. Simon, J. M. Hiller e I. Edelman: "Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [^{3}H]-etorphine to rat brain homogenate", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 70, 1973, págs. 1974-1979.
L. Terenius: "Characteristics of the receptor for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain", *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 32, 1973, págs. 377-384.

[62] J. Hughes: "Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine", *Brain Research* 88, 1975, págs.

curso de cinco años se identificaron varios otros productos químicos similares a los opiáceos. En su conjunto, se los denominó endorfinas, contracción de "morfina endógena".[63] El modelo más simple parecía ser el de que los receptores de opiáceos eran en realidad receptores de endorfinas, estructurados de manera coincidente, de modo que todos poseían afinidad hacia los opiáceos derivados de la amapola del opio y los creados en el laboratorio.

Al desarrollarse una mayor comprensión de las funciones de las endorfinas se completa el círculo de la historia del opio, para volver a los labriegos que trabajan en los campos de amapolas de todo el mundo. Hace mucho tiempo, algún aventurero desconocido probó el zumo de la amapola, y su cerebro lo reconoció como criatura propia. Por algún accidente de la naturaleza, la planta arrojaba una sustancia que se correspondía con algo ya existente en el cerebro. Empezamos así a entender por qué el opio, la morfina y los productos químicos relacionados con él son adictivos. De acuerdo con una teoría muy difundida, en esencia el cerebro es engañado.[64] Los productos químicos son confundidos con los que el propio cerebro ha producido. Como consecuencia, el cerebro detiene su producción interna y comienza a depender de la fuente externa. Al ir en aumento esa dependencia, se crea un círculo vicioso: puesto que la producción interna se ha cortado, dejar de abastecerse resulta inaceptable para el cerebro. Presumiblemente es por eso que, durante los períodos de abstinencia, el adicto sufre tan terribles tormentos.

¿Por qué, entonces, no nos tornamos adictos a nosotros mismos? Se trata de una pregunta urticante, base de todo el punto de vista bioquímico. La manera más fácil de responderla está en presuponer que las cantidades en que normalmente actúan

295-308.

[63] E. J. Simon: "History", en *Endorphins*, J. I T. Malick y R. M. S. Bell, comps., Nueva York, Marcel Dekker, 1982, págs. 1 -8.

[64] H. W. Kosterlitz y J. Hughes: "Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand", *Life Sciences*, 17, 1975. págs. 91-96.
Snyder: "Opiate receptors".

esas endorfinas están a distancia sideral de las cantidades de morfina o heroína que llegan al cerebro desde afuera. De ser cierta esta hipótesis, la siguiente etapa sería desarrollar una droga que funcione a un nivel más similar que el de las endorfinas ya existentes en el cerebro. De poder lográrselo, se cumpliría por fin el sueño de un calmante para el dolor que no provocara adicción. Podríamos entonces, finalmente, superar las pautas fijadas por el médico inglés Thomas Sydenham, quien escribió en 1680: "Entre los remedios que plugió a Dios Todopoderoso brindar al hombre para calmar sus sufrimientos, ninguno tan universal y eficaz como el opio".[65] Finalmente habríamos obtenido una incuestionable leche del Paraíso.

[65] Citado en Macht: "History of Opium", pág. 477.

II. EL CEREBRO COMO VIAJE EVOLUTIVO

Podríamos imaginar que cuando el psiquiatra le dice al paciente que se recueste sobre el diván, le está pidiendo yacer entre un caballo y un cocodrilo... ¡No es de extrañar que el paciente con responsabilidad personal por estos animales y que debe convertirse en vocero de ellos cargue a veces con la acusación de oponer todo tipo de resistencia y estar poco dispuesto a hablar; o que las interpretaciones y diagnóstico del psiquiatra sugieran cierta falta de capacitación en neuropsiquiatría veterinaria!

PAUL MACLEAN,
"Nuevos descubrimientos pertinentes a la evolución de las funciones psicosexuales en el cerebro" 1962

El maldito cocodrilo se convirtió para mí en objeto digno de más honras que todos los demás. Me vi obligado a vivir con él; y (como siempre ocurría en mis sueños) así fue durante siglos.

THOMAS DE QUINCEY,
Confesiones de un opiómano inglés, 1821

Difícil sería imaginar que alguien pudiera sugerir que el responsable de nuestra manera de pensar y sentir fuese un órgano distinto al cerebro. Si hablásemos hoy en día del lugar donde se asienta la mente, pocos consideraríamos otra cosa que el cerebro. Sin embargo, hay pruebas fehacientes de que, en un momento y otro, numerosas civilizaciones y culturas han sostenido distintas creencias. Los melanesios consideraban que los recuerdos se almacenan en el estómago, probablemente partiendo de la suposición de que un depósito de alimentos puede también alojar ideas. Análogamente, se creía que la laringe era el asiento del intelecto, puesto que estaba tan estrechamente asociada con la emisión del lenguaje. La creencia predominante entre los antiguos hebreos, chinos e hindúes era que el asiento del alma estaba en el corazón. Los antiguos egipcios

veneraban hasta tal punto al corazón y la aorta que partía de él, que los conservaban en recipientes especiales junto a los cadáveres de sus faraones para asegurar la eternidad de sus almas. El cerebro era desechado como algo sin importancia.[66]

Pareciera ser que nosotros igualmente nos aferramos a una visión "cardiocéntrica" de la mente cuando escogemos palabras para expresar nuestros pensamientos y sentimientos más íntimos. Por ejemplo, decimos tener una "corazonada" cuando la intuición nos lleva a palpitarnos algo. Decimos que "agradecemos de corazón" a alguien cuando deseamos expresar nuestras gracias más profundas. Cuando hablamos de una característica intrínseca de una persona decimos que "lo lleva en la sangre". Por lo contrario, el cerebro no figura de manera tan conspicua en nuestras expresiones. No pertenecemos, por ejemplo, a "clubes de cerebros solitarios", no hay una canción que diga "mi cerebro es de papito", ni para expresar lo profundo de nuestro sentir decimos "te llevo en mi cerebro": en todas estas expresiones, es el término corazón el que figura. Evidentemente, arrastramos todo el bagaje de tiempos ya pasados.

El culpable básico de todo esto es Aristóteles. El filósofo griego creía que el corazón prima por sobre la cabeza como centro vital, y sus escritos del siglo IV a. C. influyeron sobre prácticamente todo el espectro del pensamiento intelectual durante más de un milenio. A partir de sus observaciones, llegó a la conclusión de que las peculiares contracciones rítmicas del corazón constituían la esencia misma de la vida, mientras que el cerebro podía tocarse y escudriñarse, sin que se produjera ninguna respuesta. Aristóteles llegó a la conclusión de que el

[66] En el sarcófago se colocaban ejemplares del Libro de los Muertos egipcio como fuente de referencia de encantamientos que impedirían que los demonios robasen el corazón. Luego, durante el acto del Juicio, el peso del corazón del difunto era cotejado con el de la Pluma de la Verdad en la Balanza Sagrada. Si el corazón estaba tan abrumado de pecados que su peso excedía al de la pluma, el Devorador de los Muertos devoraría ese corazón, y desaparecería toda posibilidad de vida en el otro mundo. (S. Rodbard: *"The heart as hostile witness", Perspectives in Biology and Medicine*. 18, 1975, págs. 375-378.)

cerebro sólo servía para refrigerar los gases calientes del organismo, cual una suerte de radiador. Hacia 1588, a los estudiantes de la Universidad de Padua todavía se les enseñaba el dogma aristotélico de que el corazón no sólo era el centro de origen de arterias y venas sino también de los nervios.[67]

No todos los filósofos griegos compartían los puntos de vista de Aristóteles. Casi cien años antes, los escritos de Hipócrates (460-377 a. C.) demostraban su gran visión en temas que iban de la ética médica al origen no divino de enfermedades como la epilepsia y los ataques de apoplejía. Algunas de sus ideas eran, incluso para las pautas actuales, sorprendentemente modernas. Entre las enseñanzas de Hipócrates estaba la de que los trastornos mentales eran trastornos del cerebro. Al respecto dijo:

> Los hombres deberían saber que del cerebro, y sólo de él, surgen nuestros placeres, alegrías, risas y bromas, así como nuestros pesares, dolores, desdichas y lágrimas. Es específicamente por su intermedio que pensamos, vemos, oímos y distinguimos lo feo de lo hermoso, lo malo de lo bueno, lo agradable de lo desagradable... En relación con estos aspectos sostengo que el cerebro es el órgano más poderoso del cuerpo humano, pues cuando está sano es para nosotros intérprete de los fenómenos ocasionados por el aire, así como es el aire el que le inyecta inteligencia. Ojos, oídos, lengua, manos y pies actúan en consonancia con el discernimiento del cerebro.[68]

Platón estaba de acuerdo con Hipócrates, aunque partiendo de bases no empíricas: creía que la forma aproximadamente esférica del cerebro y la relativa cercanía con los cielos lo convertía en candidato ideal como asiento del raciocinio y el discernimiento. Pero ninguno de los dos enfoques encefalocéntricos (centrados en el cerebro), ni el de Platón ni el de Hipócrates, podían competir en autoridad con la visión cardiocéntrica de Aristóteles.

---

[67] E. Clarke y C. D. O'Malley: *The human brain and spinal cord*, Berkeley, University of California Press, 1968, pág. 35.

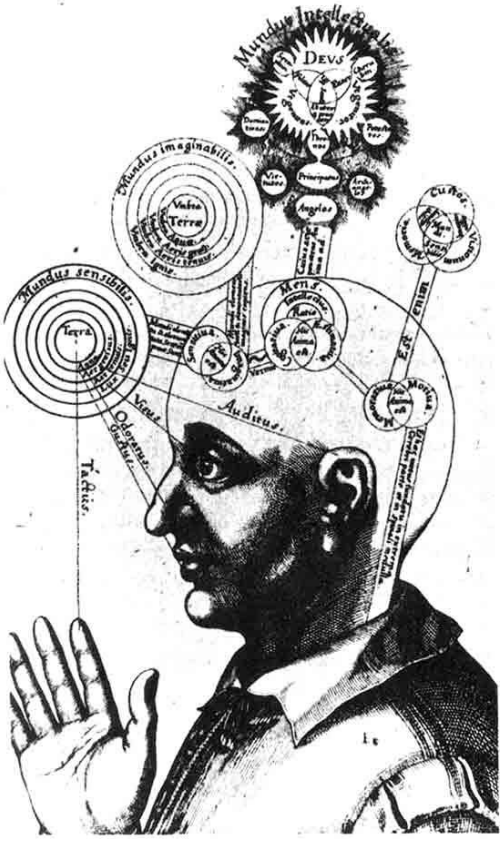
[68] W. H. S. Jones: *Hippocrates*, vol. 2, Londres, Heinemann, 1923. Cita en pág. 179.

Hacia el siglo II de la Era Cristiana resurgió el interés por el cerebro, y se perfiló una nueva autoridad en la materia: un médico y cirujano griego, llamado Claudio Galeno, que atendía a gladiadores. Sin embargo, la imagen del corazón todavía seguía orientando sus elucubraciones teóricas. Galeno consideraba que los nervios no eran más que tubos vacíos que enviaban fluidos y materias gaseosas a los músculos, de manera que estos últimos pudieran expandirse y contraerse como pequeños globos. Si el corazón daba vida gracias al fluido de la sangre, razonaba Galeno, entonces el cerebro debía contener fluidos propios. Y los descubrió en el fluido cerebroespinal que circula por cámaras del cerebro a las que ahora denominamos ventrículos. Como consecuencia, la atención se centró en los ventrículos más que en el tejido cerebral, error de juicio que habría de demorar el conocimiento de la función del cerebro durante cerca de mil quinientos años. Thomas Willis, anatomista inglés, comenzó a desarrollar la teoría, en 1664, de que los actos mentales podrían ser resultado de la actividad de la materia cerebral en sí. Tal como ha observado el especialista en psicología fisiológica Elliot Valenstein, "La 'teoría hidráulica' del sistema nervioso propuesta por Galeno fue tan vastamente aceptada antes del siglo XVIII que, de habérsele ocurrido a alguien estimular el cerebro, posiblemente habría intentado hacerlo bombeándolo".[69]

Aun tras quedar establecido que el área apropiada de estudio era la materia cerebral, todavía se corrían graves riesgos de desviarse del camino correcto. Viene al caso la extraña historia de Franz Joseph Gall y Johann Spurzheim, dos anatomistas alemanes de fines del siglo XVIII y principios del XIX, quienes propusieron una teoría que sacudiría a toda Europa, y a Estados Unidos luego: la de que las protuberancias y depresiones en la superficie craneana indicaban rasgos de la personalidad y el

[69] E. S. Valenstein: "History of brain stimulation: Investigations into the physiology of motivation", en *Brain stimulation and motivation*, E. S. Valenstein, comp., Glenview, Illinois, Scott, Foresman, 1973, pág. I.

carácter moral. La seudociencia asociada con el estudio del cráneo y la personalidad se conoció como frenología.



6. Las "órbitas de la mente", según el místico Robert Fludd (1574-1673), quien asoció conceptos de astronomía de su época con la idea de que el cerebro estaba compuesto por tres células psíquicas. (De C. Blakemore, Mechanics of the Mind, Nueva York, Cambridge University Press, 1977, pág. 18.)

Estamos aquí ante un buen ejemplo de cómo una premisa básicamente correcta puede a veces llevar a una conclusión equivocada, y de la persistencia con que dichas conclusiones

pueden, aunque erróneas, mantenerse arraigadas en tanto aparezcan como razonables para la intuición. Gall y Spurzheim suponían que determinadas funciones estaban localizadas en ciertas áreas del cerebro, idea que todavía aceptamos hoy. Evidentemente, se entiende que no todas las funciones están localizadas (tal como lo creían los frenólogos); pero sí lo están muchas de ellas. Por aquel entonces se creía, erróneamente, que una función localizada hacía que una región más vasta del cerebro estuviera asociada con ella, por lo cual en ese lugar se producía una protuberancia.

Dentro de la frenología, los conceptos se desarrollaban de manera irremediablemente asistemática. Al parecer, Gall habría advertido algunas prominencias en el cráneo de unos carteristas, y en consonancia dio a ese lugar el rótulo de "adquisición personal". Una protuberancia craneana en una anfitriona particularmente vivaz de la comunidad donde vivía Gall se convirtió en punto de ubicación de la "sociabilidad". Con la introducción de estas ideas, inspeccionar los cráneos de amigos y parientes para elaborar conjeturas sobre su personalidad se convirtió en todo un deporte, cual hoy día las cartas astrológicas para orientarnos respecto del futuro.[70] Hacia 1907, las protuberancias de la cabeza seguían siendo medidas con gran seriedad (y con "tecnología avanzada", como lo indica la fotografía), a pesar de denuncias hechas por la comunidad científica. La Sociedad Frenológica Británica sólo se clausuró oficialmente en 1967.[71]

[70] El mundo no sabía bien cómo tomar a Franz Joseph Gall. El fisiólogo y escritor Gustav Eckstein lo resumió así: "Gall fue llevado a Viena como curandero, recibió honores en Alemania, falleció rico en París. Goethe se sentía impresionado a la vez que se reía de él. Flourens no creía en la frenología pero admitió que nunca había visto realmente un cerebro hasta observar a Gall diseccionando uno; y Flourens era un ilustre neurólogo". (G. Eckstein: *The body has a head*, Nueva York, Harper & Row, 1969, pág. 406.)

[71] C. Blakemore: *Mechanics of the mind*, Cambridge, Cambridge University Press, 1977, pág. 6.

Paul Broca y el nacimiento de la moderna neurología

La frenología constituía un ejemplo de una teoría que, tal como el psicólogo E. G. Boring lo señaló en 1929, era "esencialmente errónea [pero]... lo mínimamente cierta como para impulsar el pensamiento científico".[72] Entre quienes creyeron en una concepción de bases científicas sobre la ubicación del cerebro se contaba un notable médico y cirujano francés llamado Paul Broca.

7. Parodia de comienzos del siglo XIX sobre la popularización de la frenología. (Calver Pictures.)

De acuerdo con los criterios profesionales contemporáneos, Broca habría sido clasificado como neurólogo; pero a mediados del siglo XIX el campo de la neurología no había sido definido, ni todavía aceptado el concepto de especialidades médicas. Su pasión era la antropología, el "estudio del hombre". Y también era él lo que en aquel entonces se denominaba "librepensador". En 1859, a pesar de la resistencia del conservador gobierno francés, Broca había logrado organizar a un grupo de intelectuales para analizar y debatir, con cierta regularidad, una amplia gama de temas científicos, sociales y políticos. El grupo de Broca, constituido en la Sociedad Antropológica de París, pronto se convirtió en paladín de conceptos a menudo poco populares.

[72] E. G. Boring: *The history of experimental psychology*, Nueva York, Appleton Century Crofts, 1929, pág. 57.

Cuando en 1859 se publicó el *Origen de las especies* de Darwin, la sociedad ofreció público apoyo a su teoría evolutiva. Broca mismo manifestó: "Preferiría ser un primate transformado que un hijo degenerado de Adán".[73] El hecho más memorable, empero, se produjo el 18 de abril de 1861 cuando Broca presentó un sorprendente informe que marcaría un momento de transición en la historia de las ciencias del cerebro.

8. Frenómetro eléctrico Lavery, instrumento de medición de "alta tecnología" para exámenes frenológicos, circa 1907. (Archivo Bettmann.)

El primer día del año 1861 Broca había asumido el cargo de cirujano en un hospital cercano a París, llamado *Bicêtre*. El

[73] C. Sagan: *Broca's brain*, Nueva York, Ballantine, 1980, pág. 7.

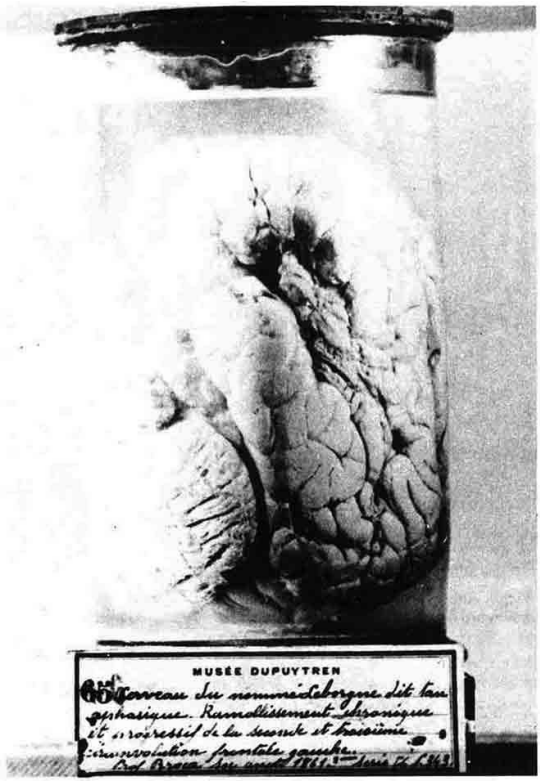
lugar era más un sanatorio o casa de reposo que un hospital, adonde se enviaban (y envían aun hoy) pacientes con enfermedades crónicas, que recibían cuidados durante extensos períodos. En *Bicêtre*, uno de los pacientes que había atraído la atención de Broca era un hombre llamado Leborgne, que había sido internado más de veinte años antes al perder su capacidad de habla.[74] Los enfermeros lo apodaban "Tan Tan", porque éstas eran las únicas palabras que podía emitir, aun cuando no había parálisis del conducto articulatorio ni pérdida de la comprensión o la inteligencia. Hacia abril de 1861, el estado de Leborgne se había deteriorado. La muerte era inminente, y Broca pidió se confirmara la condición de Leborgne en cuanto a expresión verbal. Al morir Leborgne el 17 de abril, se efectuó inmediatamente un examen *post mortem* de su cerebro. Al día siguiente Broca informó a la sociedad que Leborgne había padecido fundamentalmente el deterioro de una porción del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo, y que era esa zona del cerebro la responsable de la expresión por medio del lenguaje.[75] Para 1865, se conocían otros varios casos clínicos y exámenes cerebrales parecidos al efectuado con Leborgne, lo bastante coherentes como para ubicar con precisión lo que desde entonces se conoce como zona de Broca, y establecer la importancia de dicha área para un tipo de trastorno del lenguaje, al que Broca denominó afasia.[76] Se trató de un descubrimiento de vastísimas proporciones, que señalaría el comienzo de la edad moderna en nuestra comprensión de las bases físicas

[74] Broca se mostraba particularmente interesado en la relación del cerebro con el habla. Durante el curso de sus estudios médicos se había vinculado con los pocos estudiosos de la época que creían que la base del lenguaje se halla en el cerebro. Por ese entonces era muy debatido incluso el que de un individuo a otro hubiese pautas regulares en la estructura cerebral. (F. Schiller Paul Broca: *Founder of French anthropology, explorer of the brain*, Berkeley, University of California Press, 1979, pág. 166.)

[75] P. Broca: "Perte de la parole. Ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau", *Bulletin de la Société d'Anthropologie* 2, 1861, págs. 235-237.

[76] P. Broca: "Sur le siège de la faculté du langage articulé", *Bulletin de la Société d'Anthropologie* 6, 1865, págs. 337-393.

del lenguaje. Como corresponde, el cerebro del propio Broca se encuentra preservado hasta el día de hoy en el Laboratorio de Antropología del Museo del Hombre en París.[77]



9. El cerebro preservado de Leborgne, apodado Tan Tan, después de la autopsia realizada por Paul Broca en 1861. (Cortesía del doctor Francis Schiller, Universidad de California, San Francisco.)

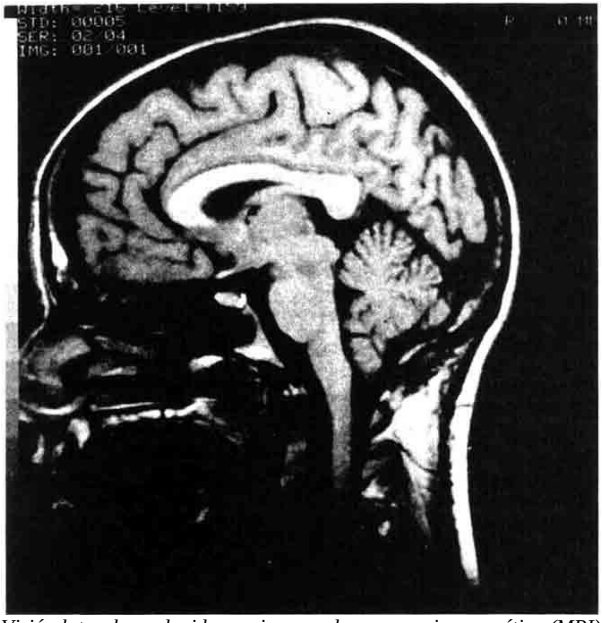
Actualmente, la tecnología de proyectar en imagen el cerebro está a distancia sideral del examen *post mortem* o autopsia que era la única alternativa al alcance de científicos y médicos

[77] Sagan: *Broca's brain*, págs. 3-14.
F. Schiller, comunicación personal, 20 de diciembre de 1985.

en la época de Paul Broca. En el curso de apenas unos cinco años, para los neurólogos se ha vuelto común la posibilidad de obtener imágenes por *CAT-scan* del cerebro de seres vivientes, que en cuestión de minutos pueden mostrar las estructuras cerebrales desde cualquier nivel que se desee. Cientos de radiografías tomadas desde distintas direcciones alrededor de la cabeza son analizadas por computadora, y surge así una imagen del cerebro. Al paciente se le aplica una inyección intravenosa de una sustancia con un color que resalte, pero en todo otro sentido la imagen por *CAT-scan* se obtiene sin interferir físicamente en modo alguno con la materia cerebral. En una tecnología más nueva denominada imagen de resonancia magnética (MRI), el empleo de una combinación del campo magnético y energía de radioonda hace que sea innecesaria la inyección de una tintura. La calidad de las imágenes MRI es asombrosa (figura 10). Ya no es necesario correr los riesgos de una neurocirugía exploratoria para localizar tumores cerebrales y otros trastornos neurológicos.

Interesa advertir que la reciente aplicación de la moderna tecnología de imágenes por *CAT-scan* es la que ha servido para confirmar las conclusiones anatómicas específicas a las que Broca sólo pudo llegar mediante una inspección visual. En 1984, Jean-Louis Signoret y sus colegas del Hospital Salpêtrière de París realizaron un *CAT-scan* del cerebro preservado de Leborgne que Broca había estudiado en 1861.[78] El objeto del estudio era rebatir o confirmar una crítica, efectuada en 1908 por el neurólogo Pierre Marie, en el sentido de que era erróneo el juicio de Broca acerca de que el estado del cerebro de Leborgne era resultante de una lesión en la corteza frontal izquierda. Los resultados del *CAT-scan* indicaron claramente que la lesión estaba precisamente donde Broca había dicho. Marie se había equivocado: Broca tenía razón.

[78] J. L. Signoret y otros: "Rediscovery of Leborgne's brain: Anatomical description with CT-scan", *Brain and Language* 22, 1984, págs. 303-319.



10. Visión lateral, producida por imagen de resonancia magnética (MRI), de un cerebro humano vivo e intacto. (General Electric Medical System.)

La organización evolutiva del cerebro humano

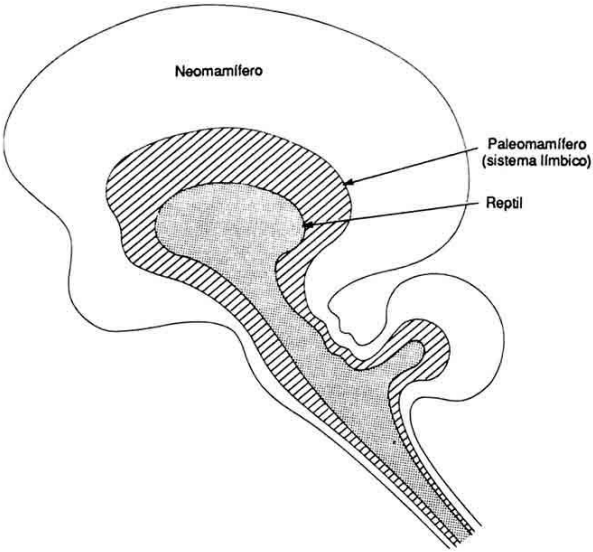
Si la ciencia de la función cerebral puede interpretarse como un trayecto histórico de ideas que se remontan a las más antiguas concepciones de lo que constituye la mente o el alma, entonces el cerebro mismo puede verse como resultado de algún tipo de trayecto propio. El cerebro humano es, por cierto, producto de una trayectoria evolutiva que se inicia con las primeras formas neurales que comenzaron a luchar con las exigencias de un ambiente cambiante y, por lo general, hostil. Si deseamos comprobar nuestra herencia evolutiva y tratar de entender cómo hemos progresado hasta el punto en que nos hallamos hoy, basta con observar nuestro cerebro: el pasado íntegro yace allí.

Con el curso de la evolución, las modificaciones en el desarrollo del cerebro de un organismo no se han dado simplemente con el fin de reemplazar los sistemas neurales de formas anteriores. Los cambios, más bien, se produjeron mediante una serie de ensanchamientos y elaboraciones *añadidas a los sistemas existentes*, dirigidas de manera sistemática hacia el extremo superior o cabeza del organismo. Los especialistas en anatomía cerebral denominan principio de encefalización al desarrollo así orientado de nuevos sistemas neurales en el cerebro. Como consecuencia de la encefalización, el sistema actual y la mayoría de los más recientes se hallan en general más próximos al frente y extremo superior, en tanto que los sistemas antiguos están más próximos a la parte trasera e inferior. Es como si el cerebro humano pudiera visualizarse cual una excavación arqueológica, donde los estratos de civilizaciones pasadas se extendiesen hacia abajo, indicando una antigüedad cada vez mayor. Las implicaciones de todo esto, respecto de la comprensión de nuestro propio cerebro, son que todavía mantenemos y dependemos de sistemas que poco han cambiado en el curso de cientos de millones de años.

El fisiólogo Paul McLean —actualmente jefe del Laboratorio de Evolución Cerebral y Conducta en el Instituto Nacional de Salud Mental de Bethesda, Maryland— ha teorizado en el sentido de que esta vasta marcha de la evolución cerebral puede interpretarse, esencialmente, en función de tres etapas fundamentales.[79] El cerebro humano puede, por tanto, considerarse como una tríada ("tres en uno"), compleja interacción de

[79] P. D. McLean: "The triune brain, emotion, and scientific bias", en *The Neurosciences. Second study program*, F. O. Schmitt, comp., Nueva York, Rockefeller University Press, 1970, págs. 336-349.
—*The triune concept of the brain and behaviour*, Toronto, University of Toronto Press, 1973.
—"On the evolution of three mentalities", *Man Environment Systems* 5, 1975, págs. 213-223. Reproducido en el volumen 2 de *New dimensions in psychiatry: A world view*, S. Ariety y G. Chrzanowaky, comps., Nueva York, Wiley, 1977, págs. 305- 382.
—"A mind of three minds: Educating the triune brain", *Seventy-seventh Yearbook of the National Society for the Study of Education*, Chicago, University of Chicago Press, 1978, págs. 308-342.
—"Evolutionary psychiatry and the triune brain", *Psychological Medicine* 15,

tres sistemas neurales que progresivamente responden a un pasado cada vez más distante. En el sistema de MacLean, el más primitivo y antiguo de estos sistemas es un cerebro básicamente reptilia.no. El segundo más primitivo es un cerebro de paleomamífero ("antiguo mamífero"), asociado en el curso de la evolución con el advenimiento de mamíferos primitivos, en gran medida nocturnos. El tercero y más avanzado es el cerebro de neomamífero ("nuevo mamífero"), asociado con el creciente desarrolló dé mamíferos más evolucionados, en gran medida diurnos, hasta el desarrollo de la misma especie humana.



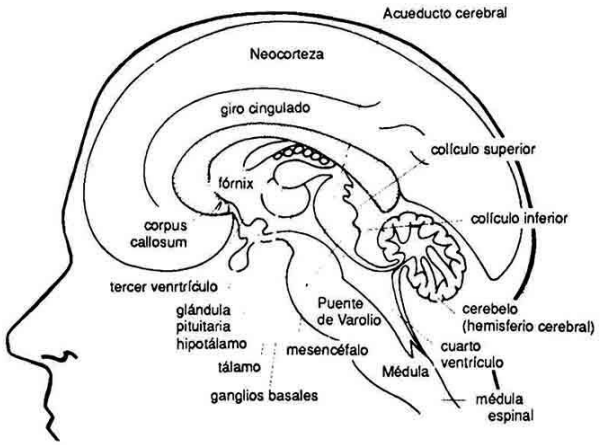
11. El modelo de "tríada cerebral" en la evolución del cerebro, según la teoría de Paul MacLean, que señala los tres principales picos del desarrollo en el curso de la evolución vertebrada. (De P. D. MacLean: "El cerebro en relación con la empatía y la educación médica", Journal of Nervous and Mental Disease, *1967, 44:377, copyright Williams and Wilkins.)*

1985, págs. 219-221.

A partir del concepto de MacLean del cerebro como tríada, podemos desarrollar un enfoque dinámico de la neuroanatomía, contemplando las estructuras del cerebro en función de los desafíos planteados por el medio, que un organismo específico se vio obligado a enfrentar a los efectos de sobrevivir como especie. Podemos también examinar la manera en que las endorfinas, opiáceos químicos producidos por el cerebro, han sido útiles en esta gran lucha dinámica de la evolución cerebral. En posteriores capítulos se argumentará que las endorfinas han brindado la base de esas modificaciones en la estructura cerebral que han tenido lugar en la larga trayectoria evolutiva del cerebro, y en los cambios de conducta que han posibilitado nuestro gradual dominio del ambiente.

Encéfalo y mesencéfalo: estructuras del cerebro reptiliano

En el extremo superior de la médula espinal, el tejido nervioso repentinamente se ensancha dando lugar a la primera de las tres grandes divisiones del cerebro: el encéfalo. La médula se encuentra en el punto del encéfalo donde este ensanchamiento acaba de iniciarse. Es en gran medida continuación de la médula espinal, pues las principales ramificaciones nerviosas ascendentes y descendentes conectan a la médula espinal con el curso cerebral a través de la médula. Los nervios craneanos que nos permiten mover la cabeza y controlar la lengua y la faringe salen del cerebro en un extremo de la médula, en tanto que el nervio auditivo del oído interno entra en el cerebro por el otro extremo. Además de su importancia en la función sensorial y motriz, la médula cumple un papel crucial manteniendo los principales sistemas biológicos del cuerpo. Es, literalmente, la línea de vida de cualquier animal. Allí se controla la presión sanguínea, así como el ritmo respiratorio, cardíaco, la digestión y el mecanismo del vómito. Gracias a tantos avisos televisivos de jarabe para la tos que nos han pasado por televisión en el curso de los años, probablemente no nos sorprenda saber que la médula espinal también contiene nuestro "centro de control de la tos".



12. Principales estructuras del cerebro humano. (Modificadas a partir de F. Leukel: Introduction to Physiological Psychology, tercera edición, St. Louis, Mosby, 1976, pág. 94.)

En general puede verse a la médula, segmento de no más de una pulgada del cerebro humano, como coordinadora de los sistemas básicos que sostienen la vida del organismo. Estaríamos a segundos de la muerte de no ser por el funcionamiento de esta estructura básica del cerebro. La acción del alcohol ilustra el hecho notablemente. A los pocos segundos de ingerir alcohol, la actividad de las neuronas comienza a deprimirse. El primer sector del cerebro en ser afectado de esta manera, sin embargo, no es la médula sino, más bien, la capa superior del cerebro, la neocorteza del cerebro neomamífero de MacLean. Es allí donde las inhibiciones sociales se borran gradualmente de nuestra conducta. Progresivamente, el alcohol trabaja hacia abajo, en dirección a las estructuras paleomamífera y reptiliana, como para permitir una regresión hacia conductas más primitivas.». Cuando el alcohol alcanza niveles suficientes como para afectar finalmente a la médula misma, la intoxicación se torna letal. El efecto último es la asfixia, cuando el sistema respiratorio de la médula deja de funcionar.

Por encima de la médula, el cerebro humano se sigue ensanchando en otro segmento de una pulgada, el puente de Varolio. En ese nivel existe un nervio craneano adicional, que controla nuestros movimientos masticatorios; el número de ramificaciones que pasan por el ancho de ese segmento dio a un anatomista del siglo XVI, Varolio, la idea de llamarlo "puente". Los núcleos dentro del puente de Varolio controlan el ciclo de la vigilia y el sueño. Las lesiones en esta zona pueden producir niveles extremos de insomnio. Como las neuronas que se comunican por medio de la serotonina neurotransmisora (capítulo 3) parten de la zona del puente de Varolio, se ha implicado a la serotonina en el control de las pautas normales del sueño. Los inhibidores químicos de la serotonina actúan del mismo modo que las lesiones, por cuanto quedan reducidas notoriamente las horas del sueño.

A un costado de la médula y el puente de Varolio se halla el cerebelo, palabra que en latín significa "pequeño cerebro". Este representa cerca de una octava parte del peso de todo el cerebro y se encuentra debajo del cráneo, aproximadamente por la zona de la nuca. Una función primaria del cerebelo es la de ayudar a gobernar la coordinación motriz, integrando información sensorial de las estructuras del oído interno sensibles a la gravedad, y de las articulaciones de las extremidades, con la excitación de la musculatura del cuerpo. Las lesiones en el cerebelo provocan graves problemas en el control motriz, que van de trastornos del equilibrio a flaccidez muscular o temblores. Hace poco, Richard F. Thompson y sus colegas de la Universidad de Stanford identificaron núcleos específicos del cerebelo que parecen ser responsables del aprendizaje de simples respuestas condicionadas. Desde esta perspectiva, el cerebelo no sólo puede considerarse como el primer intento del cerebro por conectar la información sensorial con apropiadas respuestas motrices, sino también como el sistema del cerebro que permite adaptar ciertas reacciones reflejas a nuevas situaciones y circunstancias. El tipo de aprendizaje que Thompson asocia con el cerebelo comúnmente se denomina pavloviano, o de condicionamiento clásico. Este tipo de condicionamiento suele

considerarse el tipo más primitivo de adaptación en la conducta que un animal es capaz de hacer.

Por encima del puente de Varolio se erige la siguiente división principal del cerebro, el mesencéfalo. Si desde la base del cerebro seguimos hacia arriba sus estructuras, vemos que el mesencéfalo es el último sector que retiene la característica tubular de la médula espinal. Del lado delantero del mesencéfalo hay sinapsis de senderos que controlan el movimiento corporal. Se sabe que en esta región hay un racimo de neuronas, denominado *substantia nigra,* necesario para el control motriz. La importancia de la *substantia nigra* se torna evidente cuando misteriosamente las neuronas comienzan a degenerar y los pacientes exhiben los temblores y la rigidez característica del mal de Parkinson.

En la parte posterior del mesencéfalo hay dos pares de estructuras con aspecto de protuberancia que se denominan *colliculi* ("pequeñas colinas"), ubicados un par encima del otro. El tema dominante no es aquí el control motriz, como en el caso de otras partes del mesencéfalo, sino la función sensorial. El par de arriba, o *colliculi* superior, comprende el sistema de procesamiento para la visión en una vasta gama de especies de peces, aves y reptiles (animales con escaso o ningún desarrollo cortical por encima del mesencéfalo). En un posterior desarrollo evolutivo, los mamíferos desarrollarían gradualmente otro sistema visual, ubicado en la neocorteza y, de manera igualmente gradual, el *colliculi* superior en el cerebro del mamífero se vería dominado por el sistema nuevo (y perfeccionado) de procesamiento visual. No obstante, los *colliculi* superiores en el cerebro del mamífero (y del ser humano) siguen estando allí. Su papel en la visión humana se centra en el control de los movimientos oculares: nos permiten fijar la vista en el objeto que deseamos ver.

El veinte por ciento de las fibras del nervio óptico del ojo humano siguen dirigiéndose a los *colliculi* superiores, mientras que el resto se dirige al nuevo sistema en la neocorteza, cuya antigüedad es de "apenas" unas decenas de millones de años. A partir de entonces, hemos transferido la responsabilidad de la experiencia visual al nuevo sistema. Esa transición de poder

se puede observar en el examen de pacientes con lesiones extendidas en las áreas corticales de la visión. Aunque funcionalmente ciegos, si se mueve una luz en su campo de visión, sus ojos la siguen. Los *colliculi* superiores quizá ya no sean capaces de aportar la experiencia de la visión, aunque, no obstante, siguen intactos y están capacitados para ejecutar tareas reflejas básicas. Los ojos se mueven pero ya no pueden ver.»[80]

El par inferior de protuberancias en ese lado del mesencéfalo, o *colliculi* inferiores, presentan una historia similar en las pautas de evolución cerebral. En las especies con poco o ningún desarrollo cerebral por encima del mesencéfalo, los *colliculi* inferiores sirven como su sistema de audición. (No es de extrañar que los *colliculi* inferiores en el cerebro del murciélago sean insólitamente grandes.) Para nosotros, esta zona tiene a su cargo la ubicación del sonido, la capacidad para identificar el origen de los sonidos en el espacio que se extiende alrededor de nuestras cabezas. La responsabilidad de la experiencia auditiva en el cerebro humano, como la de la experiencia visual, ha sido posteriormente transferida a la neocorteza.

Una región final del mesencéfalo merece particular atención. La materia gris periacueductal, o PAG, toma su nombre del hecho de que rodea al acueducto del cerebro, un tubo de fluido cerebroespinal circulatorio ubicado en el centro mismo del mesencéfalo. Desde fines de la década de 1960 el área PAG ha adquirido primordial importancia para quienes se interesan por el procesamiento del dolor. La estimulación eléctrica del PAG parece ser la causa por la cual un animal experimenta menos dolor que antes. El efecto analgésico de la estimulación PAG ha llevado a creer que el PAG sirve para inhibir la transmisión de señales de dolor de la médula espinal. En el capítulo 6 se describirá el modo en que se logra dicha inhibición.

Por delante del área mesencefálica del cerebro reptiliano se encuentra un cerebro anterior rudimentario, todavía no desarrollado. Se trata de una región dominada por una serie de estructuras denominadas ganglios básales, cuya función es la de

[80] L. Weiskrantz: *Blindsight: A case study and implications*, Oxford, Clarendon Press, 1986.

controlar el movimiento. La *substantia nigra* descrita anteriormente se proyecta hacia partes de los ganglios básales, y estas dos áreas conjuntamente permiten ejecutar movimientos complejos, aunque algo estereotipados, necesarios para defender el territorio, huir de un enemigo o alimentarse. Es evidente que en el curso de la posterior evolución se necesitará un sistema más avanzado de control motriz para que la conducta se desarrolle más allá del simple movimiento estereotipado.

El legado del cerebro reptiliano

Decir que los mamíferos evolucionaron a partir de las especies reptilianas lamentablemente conduce al difundido error de creer que existe una línea directa de desarrollo evolutivo a partir de formas de serpientes modernas o de extintos dinosaurios. En realidad, tendríamos que remontamos unos 250 millones de años para descubrir algún punto en que a partir de un tronco común comenzaron a bifurcarse numerosas ramas. Se cree que los mamíferos que con el curso del tiempo incluirían una especie humana descienden de un grupo de reptiles con caracteres de mamíferos, denominados terápsides, extintos hace unos 185 millones de años pero que, no obstante, serían un pariente ancestral de todos nosotros. De acuerdo con determinada teoría, los mamíferos actuales son sobrevivientes aislados de un grupo de reptiles con caracteres de mamíferos que perdieron su supremacía en una competencia ecológica con los poderosos dinosaurios, abandonaron su nicho diurno y se refugiaron en una existencia nocturna. En su adaptación a una vida nocturna, evolucionaron como auténticos mamíferos y desarrollaron los sentidos de distancia mejor adaptados a las horas de la noche: audición y olfato. Hace unos 65 millones de años, cuando se extinguieron los reptiles que ejercían la supremacía y planteaban tantas amenazas, estos mamíferos nocturnos pudieron retomar al ambiente diurno.[81] Actualmente no existe

[81] H. J. Herison: *Evolution of the brain and intelligence,* Nueva York, Academic Press, 1973.

ningún reptil idéntico a los terápsides, pero, tal como ha señalado MacLean en sus escritos, el animalito más parecido a ellos es la lagartija.

Imaginemos cómo sería el mundo para un ser dotado de cerebro reptiliano. Aquél, por empezar, estaría dominado por un sentido de territorialidad, una distinción a todo o nada entre un lugar seguro donde pudiera sobrevivir, y otro lleno de peligros donde acecha la muerte. La conducta se circunscribiría a movimientos de acercamiento o de alejamiento; la existencia sería rutinaria y ritualizada. Con la modulación del dolor en el PAG del mesencéfalo y otros núcleos de la médula, se daría un sistema básico sin mayores aditamentos para controlar el dolor. El animalito podría controlar algunas de las señales perniciosas que llegan a la médula espinal e iniciar simples movimientos estereotipados para huir de nuevo hacia su territorio seguro. Los comienzos del condicionamiento pavloviano, capacidad posibilitada por el desarrollo de ciertas áreas del cerebelo, constituirían la génesis del aprendizaje anticipatorio.[82] Los hechos comenzarían a ser previstos ante la existencia de un precedente.

El legado de estas estructuras reptilianas se mantiene dentro de ciertos componentes del cerebro humano. Sus paralelos en la conducta humana no pueden pasarse por alto sin más. "Nadie puede discutir que los instintos, tal como generalmente se los entiende, desempeñan un papel significativo en la conducta humana", ha dicho MacLean. "Pero, ¿cómo hemos de caracterizar a esas proclividades que hallan expresión en la lucha por la posición y el dominio: la conducta obsesivo-compulsiva; la servil adhesión a antiguas maneras de hacer las cosas; los actos supersticiosos; la sujeción a un precedente, como ocurre en cuestiones legales y otras; la devoción por el ritual; los actos conmemorativos y ceremoniales; la traición y el engaño como

[82] D. A. McCormick y R. F. Thompson: "Cerebellum: Essential involvement in the classically conditioned eyelid response", *Science* 223, 1984. págs. 296-299.

recursos; y la imitación?"[83] En el capítulo 6 enfocaremos detalladamente el papel de las endorfinas en el contexto del cerebro reptiliano.

Las estructuras límbicas del cerebro paleomamífero

Las estructuras que acabamos de describir como cerebro reptiliano se encuentran rodeadas de un círculo casi completo de tejido cerebral al que en 1878 Paul Broca denominó gran lóbulo límbico, del latín que significa "formar un borde alrededor".[84] A partir de entonces se lo denomina sistema límbico para evitar la confusión con el posterior desarrollo de los lóbulos en la neocorteza. Creada en los días primitivos de los "antiguos mamíferos", esta región resulta notable porque constituye una suerte de común denominador de todos los cerebros de mamíferos posteriores.

Desde el punto de vista biológico, la modificación más importante producida en el cerebro paleomamífero es la elaboración de un área ubicada por delante del sistema límbico: el hipotálamo. Su funcionamiento, al guiar la motivación y las emociones, excede notoriamente su tamaño, de apenas el 3 por ciento de todo el cerebro. La conducta de alimentación e ingestión de bebidas, el control de la temperatura y el comportamiento sexual son controlados por núcleos situados dentro del hipotálamo, y una lesión de estos núcleos provoca groseras anormalidades de conducta. Un animal (como las ratas, que son las más a menudo estudiadas), podrá ingerir repentinamente enormes cantidades de comida y volverse obeso, o dejar totalmente de comer hasta morir; incrementar su actividad sexual

[83] P. D. MacLean: "An evolutionary approach to brain research on prosematic (nonverbal) behaviour", en *Reproductive behaviour and evolution*, J. R. Rosenblatt y B. Komisarus, comps., Nueva York, Plenum, 1977, págs. 137-164. Cita en págs. 157-158.

[84] La palabra "limbo" deriva de la misma raíz latina. En algunas teologías cristianas, determinados seres se verían obligados a residir en una región denominada limbo, fronteriza con las puertas del infierno. El término se ha convertido en epítome de "no estar ni con unos ni con otros".

hasta extenderla a objetos inanimados, o, de pronto, negarse absolutamente a copular. El hipotálamo controla también las conductas y actos que denominamos de furia, así como los cambios automáticos en el ritmo cardíaco, más acelerado, y la presión sanguínea, que acompañan a la excitación emocional.

Las primitivas ideas sobre el sistema límbico se centraban en el hecho de que el material procedente del bulbo olfatorio (que procesaba la información del olfato) alimentaba a dicho sistema. En determinado momento, la región toda se denominó rinencéfalo, o cerebro nasal. En 1937 el neuroanatomista James W. Papez planteó la teoría de que su papel funcional estaba más allá de la simple sensación olfativa y, por el contrario, era un sistema que conformaba la base de la emocionalidad. Desde entonces, ha podido determinarse que tres áreas principales del sistema límbico alimentan el hipotálamo y brindan, en efecto, el impulso emocional conductor que luego se coordina e integra dentro de los núcleos hipotalámicos. Uno de esos "conductores", originado en una estructura denominada amígdala, parece estar involucrado en aspectos orales (relacionados con el alimento) de la emocionalidad, factor poderoso para asegurar la conservación individual de la vida animal. Otro "conductor", originado en una estructura denominada *septum pellucidum*, parece estar relacionado con los aspectos genitales de la conducta, que aseguran la conservación de la especie. La estrecha vinculación entre el sentido olfatorio y la emocionalidad urogenital es reflejo de la proximidad anatómica del bulbo olfatorio y las zonas límbicas.

Interesa advertir que hay un tercer "conductor" en el hipotálamo, más relacionado con el sentido visual que con los circuitos olfatorios. Una de sus características singulares reside en que su volumen anatómico aumenta con el curso de la evolución de los mamíferos superiores (para alcanzar su pico más alto en la especie humana); los otros conductores parecen haberse mantenido estables.[85] Así, una parte del sistema límbico funciona como lugar de transición. Como el dios Jano bifronte,

[85] MacLean: *Triune concept.*

el sistema límbico mira hacia atrás, al sentido olfatorio dominante en los comienzos de la evolución animal, y hacia adelante, para depender cada vez más de las formas visuales de información necesarias para que un ser viviente se aventure a salir de su ambiente nocturno hacia la luz del día.

El sistema límbico es un sistema de transición también en otro sentido. Mientras que el sistema reptiliano parece orientado hacia las consecuencias negativas de dolor y huida en su existencia, hay señales de que un cerebro paleomamífero, a través de sus estructuras límbicas, logra reorientarse en pos del placer y la euforia. Hacia el costado del hipotálamo corre un sendero, denominado haz del cerebro anterior medio, que posee una propiedad muy especial. Si este sendero es estimulado eléctricamente, el animal reacciona de tal manera que la estimulación puede entenderse como recompensa. Tal como observaron inicialmente James Olds y Peter Milner en 1954, los animales aprenden a oprimir una palanca con una frecuencia de hasta setecientas veces por hora para lograr esa estimulación. Se trata, evidentemente, del sistema que constituye el fundamento del proceso de refuerzo positivo. Es posible que también constituya la base del fenómeno del placer, la euforia producida por una experiencia positiva en nuestras vidas, la consecución de una meta positiva. El sistema límbico, en general, puede concebirse como parte de un importante proceso evolutivo que lentamente fue reubicando al organismo en dirección a su medio (en vez de alejarlo de él). Tras las emociones carentes de placer asociadas con las tensiones de la mera supervivencia en el universo reptiliano, surgieron con el tiempo las emociones gozosas asociadas con la tensión del logro.[86] En el capítulo 7 se enfocará el papel de las endorfinas en un sistema paleomamífero que combina por primera vez la emocionalidad de la conservación con la emocionalidad de la euforia.

[86] Un importante teórico en la esfera de las tensiones y la salud de las conductas, Hans Selye, distinguió entre *distress* (stress negativo), por un lado, y *eustress* (stress positivo) [H. Selye: *The stress of life*, edición revisada, Nueva York, McGraw Hill, 1976]. En realidad se refería al aspecto dual de la emocionalidad, generado por la transición evolutiva de los sistemas reptiliano y paleomamífero.

Las estructuras del cerebro neomamífero

Con la aparición y desarrollo de las estructuras neomamíferas, nos hallamos ahora, literalmente, en el techo del cerebro. Sobre el cerebro humano se extiende una superficie rugosa y llena de pliegues, formada por tejido nervioso, del grosor de una letra mayúscula. Se la denomina neocorteza, o corteza nueva, a fin de distinguirla de una anterior corteza en el sistema límbico. Aproximadamente las tres cuartas partes del total de neuronas del cerebro humano residen en la neocorteza. De ellas, unas tres cuartas partes, a su vez, están envueltas en los repliegues corticales; si se desplegara la superficie total de neocorteza, hipotéticamente se extendería sobre una superficie de más de sesenta centímetros cuadrados. El neurofisiólogo Theodore Bullock ha dicho: "Bien podemos maravillarnos al ver cómo nuestra historia y nuestra civilización dependen de una capa de tejido cortical de poco más de dos milímetros de espesor".[87] En la neocorteza verdaderamente hemos alcanzado el pináculo de la evolución, tras una larga trayectoria. Si estimamos el tiempo que ha llevado ese lento viaje, veremos que el desarrollo de la neocorteza prácticamente parece haberse dado de la noche a la mañana. El anatomista C. Judson Herrick comentó en 1933 que su explosivo crecimiento "es uno de los casos más espectaculares de transformación evolutiva conocida en el campo de la anatomía comparativa".[88]

Al examinar la neocorteza a través de las especies mamíferas superiores hasta llegar al ser humano, vemos que los pliegues se ahondan y aumentan de número. Parecería ser que el impulso en pos de una mayor superficie cortical debe satisfacerse sin recurrir al agrandamiento del tamaño total del cerebro y la expansión del cráneo. El ulterior aumento del volumen del cerebro no podría ser sostenido por el cuello, ni tampoco podría

[87] T. H. Bullock: *Introduction to nervous systems,* San Francisco, Freeman, 1977, pág.491.

[88] C. J. Herrick: "The functions of the olfactory parts of the cerebral cortex", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 19, 1933, págs. 7-14. Cita en pág. 8.

el niño por nacer bajar por el canal de la madre. Las circunvoluciones (ondas convexas) y surcos (ondas cóncavas) de la neocorteza resultaron una solución perfecta. Con el nuevo lujo del espacio cortical, ahora podían establecerse áreas corticales logrando una evolucionada codificación sensorial y control motriz. Hacia atrás, en los lóbulos occipitales, se encuentran los sistemas visuales primarios; hacia los costados, en los lóbulos temporales, los sistemas auditivos primarios. En el cerebro humano, cada sistema ahora ha suplantado gradualmente las anteriores áreas sensoriales de *colliculi* superior e inferior en el mesencéfalo. Para la visión, la nueva vía que va de la retina a la corteza (con sinapsis a lo largo del camino en una zona específica del tálamo del cerebro anterior) se aparta de su prioridad funcional de saber "*dónde* está algo allí afuera" para priorizar ahora el saber *"qué* es ese algo que está allí afuera". La localización ha sido reemplazada por el reconocimiento del objeto. La capacidad de identificación visual de la presencia de un objeto ha sido reemplazada por la agudeza visual que permite ver detalles del objeto. En un ambiente primordialmente diurno, donde los objetos deben ser discriminados sobre bases que van más allá del simple brillo, el color ha adquirido gran importancia.

Del lado posterior de la fisura de Rolando, sobre los lóbulos parietales, se encuentra el sistema somatosensorial, con un mapa recién adquirido del cuerpo sobre la superficie cortical. Podemos imaginar un homúnculo (literalmente, "hombrecito") de aspecto grotesco proyectado sobre esa zona de la neocorteza humana, con mayor superficie asignada a las partes del cuerpo (rostro, boca, faringe) cuya desproporcionada sensibilidad resulta crítica para nuestra adaptación al medio. Sobre el lado delantero de la fisura de Rolando, en los lóbulos frontales, se encuentra la corteza motriz, con su propio mapa de un homúnculo, sólo que ahora es el espacio desproporcionado asignado a los labios y dedos de la mano el que produce la grotesca imagen. Es evidente que se da la mayor prioridad al control motriz de la manipulación de objetos y al habla.

La neocorteza humana revela la magnitud de otra adaptación evolutiva: la creación de una asimetría funcional en sus

hemisferios corticales. En efecto, el desarrollo de diferentes roles funcionales en los hemisferios izquierdo y derecho de la neocorteza ha permitido alcanzar mayor "espacio cognoscitivo" sin aumentar la superficie del cerebro. En el crecimiento de la neocorteza durante la evolución de los mamíferos más tardíos es evidente que los dos hemisferios abarcan la superficie cortical, separados por una larga fisura que se extiende a lo largo del cerebro, de adelante hacia atrás.[89] Sin embargo, hasta una etapa media en la evolución de los primates, los dos hemisferios parecen ser funcionalmente idénticos, con información esencialmente almacenada y procesada "por duplicado" a cada lado. La comunicación entre los dos hemisferios se logra por medio de sendas transversales denominadas comisuras, de las cuales la mayor es el *corpus callosum*. Con el advenimiento de los orangutanes y gorilas, no obstante, comienzan los primeros signos de una asimetría tanto en la conducta como en la anatomía cerebral. Ciertos tipos de gorilas, por ejemplo, exhiben asimetrías craneanas e indicios de preferir el uso de una mano al de la otra. Se trata del comienzo de la conducta humana habitualmente denominada de dominio motriz.

Con el cerebro humano, paso más reciente en el largo trayecto evolutivo, somos testigos de un estallido de especialización cortical. En la mayoría de nosotros el hemisferio izquierdo se inclina hacia el procesamiento de información verbal y simbólica así como conductas de ese tipo que alientan las aptitudes analíticas; el hemisferio derecho, en cambio, se orienta hacia el procesamiento de información no verbal y concreta, así como conductas de esa índole que alientan las aptitudes intuitivas y sintéticas. Al funcionar estos hemisferios concertadamente entre sí, el ser humano es ahora capaz de expresarse no sólo en un nivel no verbal, gestual (con conductas que nos vinculan con los primates no humanos), sino también en un nivel verbal, simbólico. Mediante los símbolos del lenguaje, hemos logrado

[89] La doble superficie rugosa de la neocorteza humana parece una nuez gigantesca, parecido que llevó a los médicos herboristas de la Edad Media a recetar nueces como remedio para los males del cerebro [T. J. Teyler: *A primer of psychobiology: Brain and behavior*, San Francisco, Freeman, 1975.].

compensar graves deficiencias (en relación con otros animales) en cuanto a fortaleza, rapidez y tamaño. Pero el resultado, evidentemente, va más allá. Con la capacidad de pensamiento simbólico, podemos alcanzar niveles de conducta que nos liberan de los impedimentos de la evolución biológica. Somos capaces de crear un ambiente propio, buscando soluciones a problemas que nos preocupan o, simplemente, nos interesan. En el pináculo del desarrollo neomamífero, la neocorteza humana puede ahora considerar interrogantes acerca de la mente y su funcionamiento, e incluso preguntarse con curiosidad: "¿Qué tiene de particular el cerebro?".[90]

Como veremos en los capítulos 8 y 9, aun en este nivel del funcionamiento cerebral las endorfinas, tal como actualmente se ha comprendido, tienen importantes papeles que desempeñar.

[90] R. M. Restak: "The mind: Mirror of the brain", *Newsday*, 8 de julio de 1986, sección 3, 9.

III. LA QUÍMICA DEL CEREBRO

No hay selva virgen, formación de algas marinas, conglomerado laberinto celular más rico en ramificaciones que el reino de la mente.

PAUL VALÉRY,
citado en Jean-Pierre Changeux: Neuronal Man, 1986

Ideas e imágenes existen en los ámbitos crepusculares de nuestra conciencia, ese sombrío ser a medias, ese estadio de naciente existencia en el ocaso de la imaginación y el vestíbulo del estado consciente.

SAMUEL TAYLOR COLERIDGE,
citado en Otto Loewi: From the Workshop of Discoveries, 1953

A eso de las tres de la mañana del 27 de marzo de 1921, un fisiólogo alemán llamado Otto Loewi fue despertado por un extraño sueño. Como sucede a menudo en la vida de los científicos, tras reiterados intentos frustrados por resolver un problema durante un prolongado tiempo (en el caso de Loewi, diecisiete años), adviene una solución en momentos en que se está totalmente desprevenido. Las demoradas imágenes de un sueño, ese ámbito crepuscular de nuestra conciencia, le sugirieron un experimento simple pero ingenioso. El acontecer de las siguientes horas sin duda imprimiría un nuevo giro a su existencia. Y los nuevos conocimientos alcanzados con el tiempo lo llevarían a obtener el Premio Nobel, en 1936. Señalarían, también, el comienzo de la era moderna de las investigaciones que, a partir de 1921, nos ha permitido alcanzar una comprensión básica del modo en que las sustancias químicas funcionan en el cerebro. Para Loewi, se trató de un doble golpe de suerte, ya que había tenido el mismo sueño la noche anterior, sólo que entonces había confiado en la memoria y unas

pocas palabras en un trozo de papel para recordar el experimento. Vuelto a dormir, para su desazón a la mañana siguiente no pudo desentrañar el sentido de sus apuntes, y dio por perdida su oportunidad. La segunda vez, no dejó nada librado al azar: se levantó, y realizó el experimento allí mismo.[91]

El experimento del sueño de Loewi consistía en disponer dos corazones de rana diseccionados en una cubeta con una solución salina que pudiera mantener sus latidos durante varias horas. Desde 1845 se sabía que si se estimulaba eléctricamente el nervio vago, una ramificación del cual conduce al corazón desde el cerebro, el ritmo cardíaco habría de tornarse más lento. Loewi dejó el nervio vago intacto en el caso del primer corazón, y lo extirpó en el segundo. Entonces estimuló al primer corazón por medio del nervio vago y descubrió que, al poco tiempo, el segundo corazón también latía lentamente. El único contacto que el segundo corazón tenía con el primero era la solución salina en la cubeta. La explicación estaba en que, cuando el nervio estimulaba al primer corazón, liberaba alguna sustancia química que viajaba por la solución hasta el segundo corazón. Dicho de otro modo, el efecto real de la estimulación del vago no era en sí un fenómeno eléctrico sino que, más bien, todo residía en haber liberado una sustancia química. Loewi, cauteloso, denominó "Vagusstoff" a la sustancia química, aunque estudios posteriores la identificaron como acetilcolina, sustancia sintetizada por primera vez en un laboratorio por un químico alemán, Adolf von Baeyer, en 1867. Era sabido que la acetilcolina existía en el organismo, pero se habían necesitado más de sesenta años para establecer un vínculo entre ella y el funcionamiento biológico.

Los estudios de Loewi demostraron que las sustancias químicas eran los mensajeros, o neurotransmisores, mediante los

[91] C. Loewi: *From the workshop of discoveries*, Lawrence, Kansas, University of Kansas Press, 1953.
Interesa advertir que la química cerebral no es la única esfera de la ciencia que tiene sus comienzos en un lecho famoso. El aniversario de la psicología experimental suele establecerse en el 22 de octubre de 1850, para conmemorar la mañana en que Gustav Fechner, mientras yacía en cama, tuvo la inspirada idea de la ley psicofísica.

cuales el sistema nervioso ejercía control sobre el resto del cuerpo. La acetilcolina, en particular, fue identificada como el neurotransmisor para el control de todo músculo del esqueleto (el diafragma, por ejemplo, y todos los músculos asociados al movimiento), y compartía con otra sustancia química denominada norepinefrina la responsabilidad del control sobre los músculos lisos (las paredes de los órganos internos y los vasos sanguíneos) y el músculo cardíaco. Quedaba por responder, no obstante, una intrigante cuestión acerca del papel de los neurotransmisores químicos no sólo en el plano muscular sino también dentro del cerebro mismo.

Un principio básico en el estudio de la química del cerebro radica en que hay que determinar primero *dónde* hay una sustancia química en el cerebro (si es que efectivamente la hay), antes de aspirar a entender *cómo* funciona allí. La química del cerebro, se ha dicho ya, se asemeja a los bienes raíces, por cuanto los tres factores más importantes son "la ubicación, la ubicación y la ubicación".[92] Irónicamente, la acetilcolina, el primer producto químico neuroactivo conocido, ha sido uno de los últimos en poder ubicarse en el cerebro. En el caso de otras sustancias, la tarea fue mucho más fácil.

A comienzos de la década de 1960 dos científicos suecos, Bengt Falck y Nils-Ake Hillarp, desarrollaron un método denominado de histofluorescencia por el cual a un tejido tratado con formaldehído se lo hacía fluorescer, o resplandecer con gran brillo, cuando se lo examinaba bajo luz ultravioleta. La extraña combinación de formaldehído y luz ultravioleta sugiere que este método no pudo haber sido deliberado. Como en el caso de muchos valiosos descubrimientos en el campo de la ciencia, probablemente se llegó a él por accidente fortuito. Sea cual fuere la modalidad del descubrimiento, lo cierto es que el método demostró que la serotonina química resplandecía emitiendo una luz amarilla brillante. Se presentó entonces la oportunidad de buscar áreas del cerebro que exhibieran la caracte-

[92] S. J. Watson y H. Akil: "Inmunicytochemistry: Techniques, trials, and tribulations", *Neuroscience Commentaries* 1, 1981, págs. 10-15. Cita en pág. 10.

rística "señal" de serotonina. Las zonas del cerebro donde había una elevada concentración de serotonina quedaron rápidamente en evidencia. Otras dos sustancias químicas, dopamina y norepinefrina, emitían un característico resplandor verde, y también se las podía situar en el cerebro.[93] Por medio de otras técnicas, pudo diferenciarse la situación específica de la dopamina y la norepinefrina.

El actual estadio de la química cerebral descansa sobre una amplia variedad de métodos de localización, además de la histofluorescencia, y con la proliferación de métodos se ha dado una multiplicación del número conocido de sustancias químicas del cerebro. Actualmente se sabe que hay alrededor de treinta sustancias químicas que funcionan dentro del cerebro, algunas mejor conocidas que otras pero todas, aparentemente, empleadas para controlar el modo en que funciona el cerebro. Algunos neurocientíficos pronostican que su número ascenderá con el tiempo por encima del centenar.

¿Qué hacen todas ellas, y por qué se encuentran dónde están? Sabemos que el cerebro obtiene información del ambiente externo que nos rodea, la procesa, la integra, la recuerda parcialmente y, a su vez, controla un cuerpo que debe responder al ambiente, modificar su respuesta si las circunstancias lo justifican y, para decirlo en pocas palabras, sobrevivir. El cerebro encara esa formidable tarea mediante el funcionamiento de células especializadas denominadas neuronas, y esas neuronas se conectan entre sí con una complejidad prácticamente insondable. Si estas neuronas son las procesadoras de información, entonces las sustancias químicas del cerebro son los lenguajes a través de los cuales se realiza el procesamiento de dicha información. Como veremos, las sustancias químicas permiten que una neurona se comunique con otra, así como el "Vagusstoff" de Loewi permite al nervio vago imprimir mayor lentitud a los latidos del músculo cardíaco.

[93] B. Falck y otros: "Fluorescence of catechol amines and related compounds condensed with formaldehyde", *Journal of histochemistry and cytochemistry* 10, 1962, pág. 348.

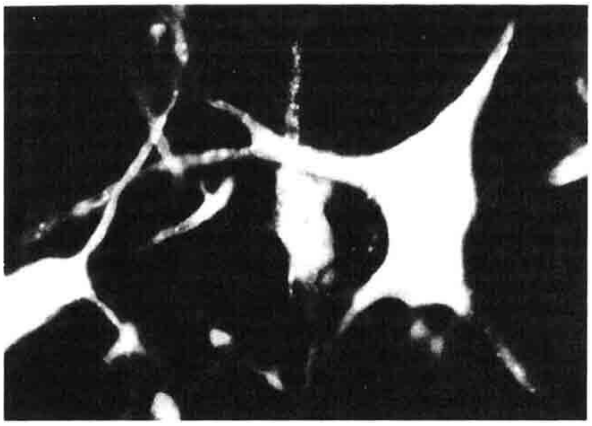
Las neuronas del cerebro

La cantidad misma de neuronas del cerebro (que iría de una cifra estimada de diez mil millones a cien mil millones), agregada al número de interconexiones existentes entre todas ellas, hace que el cerebro sea no sólo el órgano más complejo del cuerpo humano sino también la entidad más compleja conocida en el universo. Afortunadamente, la unidad básica del cerebro —la neurona misma— puede entenderse en términos relativamente simples. Por empezar, la neurona, en cualquier momento, está encendida o apagada, por así decirlo, como un interruptor eléctrico: no existe una condición intermedia. En este sentido, el cerebro es similar a una computadora, puesto que esta última está compuesta, simplemente, de circuitos eléctricos a los que solo se les permite dos estados, abierto o cerrado. A partir de esta simplicidad del interruptor eléctrico surge la complejidad del procesamiento de información en la computadora como un todo. A partir de la simplicidad de las neuronas, surge la capacidad mucho mayor del cerebro.

La estructura de una neurona tomada individualmente puede entenderse casi con tanta facilidad como su funcionamiento. El papel de la neurona consiste en recibir información *desde* afuera y transmitir información *hacia* afuera. La estructura de la neurona está maravillosamente organizada para dicho fin, a través de sus tres partes fundamentales: el organismo celular, las dendritas y el axón. El organismo celular contiene los elementos (como un núcleo celular) que se relacionan con los otros tipos de células (células musculares, de la piel, sanguíneas, etc.) en el cuerpo humano. Del organismo celular se extiende una serie de apéndices, algunos bastante breves y otro muy prolongado. Los más breves se denominan dendritas. Junto con el organismo celular, las dendritas son las partes de la neurona que reciben información desde afuera.

El apéndice prolongado denominado axón, es la parte que transmite la información hacia afuera; y, en última instancia, el transmisor de los mensajes de la neurona. A veces, hay que cubrir una distancia considerable antes de entregarse el mensaje. En un caso extremo, por ejemplo, los axones de las neuronas

motrices en la médula espinal pasan por la pierna hasta los dedos del pie, a los que podemos mover rápidamente. La ballena azul necesita un axón comparable de nueve metros de largo para poder mover su barba. El dinosaurio Stegosaurus tenía en la cabeza un cerebro del tamaño de una nuez y otro veinte veces más grande cerca de la cadera. Este último controlaba la enorme cola con púas del animal, principal defensa contra sus enemigos. Afortunadamente no cundió la idea de cerebros múltiples.[94]



13. Neuronas simples en el espacio intercelular, en imágenes producidas con las nuevas técnicas de histofluorescencia. (Cortesía de L. Schmued y J. Fallon, Universidad de California, Irvine.)

Las neuronas del cerebro son muy especiales en una serie de aspectos. En primer lugar, su apetito de oxígeno y glucosa (azúcar simple) es enorme. El cerebro, por ejemplo, consume del 20 al 25 por ciento del oxígeno del organismo y recibe alrededor del 15 por ciento de la provisión de sangre (vía de entrega de la glucosa); y ello ocurre aun cuando el cerebro sólo representa poco más del dos por ciento del peso del cuerpo.[95]

[94] C. F. Levinthal: *Introduction to physiological psychology*, Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, 1983, 2a. edición.

[95] J. H. Quastel y D. M. J. Quastel: *The chemistry of brain metabolism in health*

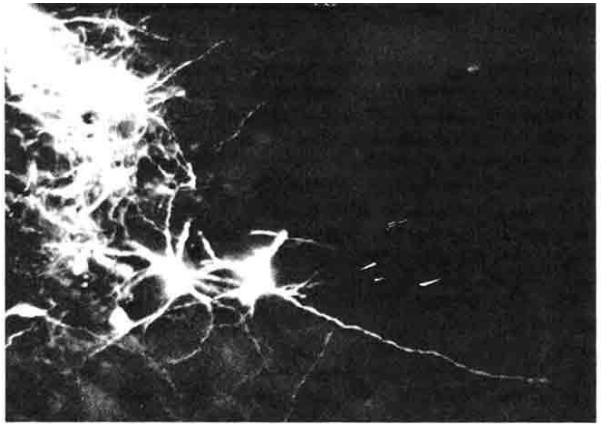
Durante los primeros cuatro años de vida, la cantidad relativa de oxígeno consumida por el cerebro excede el 50 por ciento. No ha sido posible medir los ritmos metabólicos relativos antes del nacimiento, aunque deben de ser impresionantes, teniendo en cuenta que, a lo largo de nueve meses de desarrollo, el cerebro embrionario adquiere neuronas a un ritmo promedio de 250.000 por minuto.[96] En segundo término, las neuronas del cerebro y la médula espinal, a diferencia de la mayoría de las restantes células del organismo, no pueden reemplazarse a sí mismas con facilidad. Cuando muere una neurona del cerebro (y aparentemente mueren unas 10.000 por día), puede darse algún "rebrote" de terminales del axón en neuronas adyacentes, mas siempre se registra una pérdida neta.[97] Si se cercena un nervio motriz en la médula espinal, no hay posibilidades de recuperación. El daño ocasionado en el campo de la conducta, por lo general en forma de parálisis, es permanente. Sin embargo, si el nervio sufre un corte periférico, como por ejemplo en la muñeca, puede regenerarse y recuperar su función Observamos este fenómeno en recientes adelantos verificados en el ámbito de la microcirugía, donde, en las circunstancias adecuadas, dedos o extremidades amputadas pueden volver a unirse al cuerpo de manera que con el tiempo se recupera la sensación y el movimiento.[98]

and disease, Springfield, Illinois, C. C. Thomas, 1961.

[96] R. F. Thompson: *The brain: An introduction to neuroscience,* San Francisco, Freeman, 1985.

[97] G. Lynch: "Some difficulties associated with the use of lesion techniques in the study of memory", en *Neural mechanisms of learning and memory,* M. R. Rosenzweig y E. L. Bennett, comps., Cambridge, Massachusetts, MIT Press, 1976, págs. 544-546.

[98] Uno de los primeros psicólogos experimentales, E. G. Boring, cercenó un nervio de su propio antebrazo, en 1913, y observó el progreso de las sensaciones a medida que el nervio se iba recuperando. Fue tema de su tesis doctoral en la Universidad de Cornell [F. A. Geldard: *The human senses*, Nueva York, Wiley, 1972, 2a. edición.].



14. Más neuronas en imágenes obtenidas por histofluorescencia. Adviértase el prolongado axón que se extiende desde la neurona hacia el centro de la fotografía. (Cortesía de L. Schmued y J. Fallon, Universidad de California, Irvine.)

Las sinapsis y los lenguajes de la comunicación

El organismo celular de una neurona, así como todas sus prolongaciones, se encuentra rodeado por una fina cobertura a modo de red denominada membrana nerviosa. Esta membrana define no sólo la separación entre "fuera de la neurona" y "dentro de la neurona" en un sentido físico, sino la cualidad eléctrica de la neurona misma, característica de importancia crítica para que esta última pueda funcionar como procesadora de información. La mayor parte del tiempo, la neurona es ligeramente más negativa en su interior que el espacio extracelular en el exterior, con una diferencia de alrededor de setenta milésimos de voltio (setenta milivoltios). La ligera negatividad define el momento en que la neurona descansa (o, en la terminología de un interruptor eléctrico, en que está apagada). Cuando la neurona no descansa (o sea, cuando está "encendida"), la membrana ha modificado algunas de sus propiedades de manera de permitir que pequeñas cantidades de sodio, partícula de

carga positiva, fluyan hacia el interior de la neurona. El resultado es que en su interior la neurona es ahora ligeramente más *positiva* que en su exterior, en alrededor de cuarenta milivoltios. Este estado activo, cuando la neurona se polariza a positivo, se da en un pequeño punto en la superficie de la membrana, hecho al que se denomina potencial de acción. En una décima de segundo, el potencial de acción se desvanece, y la posición de la membrana de la neurona vuelve a su estado de reposo. El circuito ya no está cerrado; el interruptor vuelve a la posición de encendido.

Entre tanto, la acción potencial ha influido sobre las zonas circundantes de la membrana para permitir que pase el sodio a la neurona, con lo cual la polaridad a un estado positivo se produce en esos lugares también. El potencial de acción se ha extendido, y cabe imaginar un potencial de acción (también denominado impulso nervioso) que finalmente viaja a lo largo de un axón hasta alcanzar el extremo final, sin otro lugar adonde ir. Los especialistas en dibujos animados han creado imágenes de chispas crepitantes que avanzan como una mecha encendida hacia alguna bomba invisible, para darnos idea de un potencial de acción que recorre su camino a velocidades de hasta 120 metros por segundo (aproximadamente 430 kilómetros por hora).

Hacia su extremo, el axón comienza a bifurcarse como las ramas de un árbol. El potencial de acción avanza por cada rama con la misma velocidad que por el tronco principal. En los puntos terminales de estas ramas hay diminutas estructuras de forma de círculo, denominadas botones sinópticos. Es allí donde interviene la química, pues dentro de cada botón hay fábricas y depósitos en miniatura (vesículas sinópticas) para las sustancias químicas que conocemos como neurotransmisores. Sin neurotransmisores, el potencial de acción chisporrotearía como una mecha mojada, y la neurona no ejercería ninguna función. A través de un reducido espacio de fluido extracelular, sin embargo, está la membrana de otra neurona, por lo general la dendrita u organismo celular. La función capital de la neurona es transmitir información, y la neurona que se encuentra

del otro lado de ese golfo extracelular (denominado fisura sináptica) es la receptora de esa información. Cuando el potencial de acción ha llegado al botón sináptico, el neurotransmisor sale de las vesículas derramándose sobre la ranura, y del otro lado hay sitios receptores especiales dispuestos a recibirlo. El interior de esos sitios receptores está diseñado de manera concertada con la estructura molecular del neurotransmisor. Cuando éste ha logrado ingresar en el asiento receptor, se produce un cambio en la membrana de la neurona que lo recibe.[99] La neurona A se ha comunicado ahora con la neurona B.

¿Cuál es, exactamente, el mensaje? Adopta básicamente una de dos formas: mensaje destinado a *excitar*, o a *inhibir*. La neurona receptora (como toda neurona en el sistema nervioso) crea continuamente potenciales de acción. Bin otras palabras, esto quiere decir que tiene descargas continuas (caso contrario, la neurona estaría muerta). Ello deja dos alternativas para el cambio: un aumento en el ritmo de descargas, o una disminución. La excitación, por lo tanto, no crea un potencial de acción a partir del silencio sino que, más bien, hace que la neurona emita un *mayor número* de potenciales de acción por segundo. Sin embargo, un mensaje dirigido a excitar no garantiza de por sí un efecto de excitación. Las modificaciones en la membrana de la neurona receptora por lo general no bastan para generar de por sí un potencial de acción. El mensaje excitante simplemente aumenta las *probabilidades* de que se dé un potencial de acción, así como un mensaje inhibitorio *disminuye* esas probabilidades. El efecto que realmente tiene lugar en la neurona receptora es la suma total de mensajes excitantes e inhibitorios lanzados por neuronas que mantienen una comunicación sináptica con aquélla. Una neurona común puede tener mil botones sinápticos cerca de su superficie membranosa; en algunos casos, son más. Añádase a esta complejidad el hecho de que la misma neurona receptora tiene miles de botones sinápticos propios que pueden comunicarse con otras neuronas, y será fácil de ver por qué la existencia de miles de millones de neuronas en el sistema nervioso no da idea siquiera mínima de la

[99] Levinthal: *Introduction*.

complejidad *funcional* implícita. En verdad, y de acuerdo con una evaluación realizada, el número de posibles conexiones sinópticas diferentes en un único cerebro humano es mayor que el número total de partículas atómicas en el universo conocido.[100]

Si el principio de toda comunicación entre neuronas reside en excitar o inhibir, ¿por qué existen docenas de neurotransmisores cuando, al parecer, bastarían sólo dos para realizar su tarea? A decir verdad, no lo sabemos. Tal vez todavía no se aprecien o entiendan cabalmente las sutilezas del cerebro. Una manera de interpretarlo podría estar en presuponer que existen dos clases de neurotransmisores: los que "alientan" (excitantes) y los que "desalientan" (inhibitorios). En una analogía con la comunicación humana, podrían darse distintos argumentos para brindar aliento (o provocar desaliento), cada uno de ellos eficaz a su manera y en su circunstancia específica. Lo mismo puede ocurrir con el cerebro.

Hemos hablado de una imagen del cerebro en función de una computadora, pero en determinado momento la metáfora se interrumpe. La superioridad del cerebro por sobre la computadora como procesador de información radica en una diferencia que excede el orden cuantitativo, pues una computadora con tantos elementos como neuronas tiene el cerebro humano probablemente, aun así, sería incapaz de pensar tal como lo hacemos nosotros. Existe una diferencia *cualitativa* en el modo de operar del cerebro y el de una computadora. Esta última puede calcular una respuesta a partir de información conocida y relaciones ya almacenadas en su memoria. Su utilidad se da a partir de la velocidad casi inconcebible a la cual puede efectuar esos cálculos. El cerebro, por su parte, puede emitir una respuesta aplicando relaciones que originariamente no dependen de la información ya almacenada: el resultado es una síntesis, una creación. En una palabra, las neuronas del cerebro nos permiten dar rienda suelta a nuestra imaginación.

[100] Thompson: *The brain.*

Las drogas y la química del cerebro

Una de las ventajas de conocer las funciones básicas de la sinapsis está en que nos ayuda a entender de qué manera actúan ciertos venenos en el cerebro. Uno de los más conocidos es un extracto denominado curare, obtenido de una planta sudamericana venenosa. Mucho tiempo atrás, tribus de aborígenes de la región descubrieron que hasta la herida más superficial causada por una flecha embebida con curare en la punta provocaba instantánea parálisis y muerte. Sabemos ahora que el curare interfiere en la acción de la acetilcolina en el tejido muscular del esqueleto. Actúa de ese modo porque el curare es muy parecido a la acetilcolina en su base estructural, aunque no posee ninguna de sus características funcionales. Como consecuencia, el curare se liga con los asientos receptores y obstaculiza el camino para que la verdadera acetilcolina cumpla su función: algo así como que una puerta cerrada no pudiera abrirse con la llave de que disponemos, de forma bastante aproximada como para introducirla en la cerradura, pero no lo suficiente como para accionar su mecanismo. El envenenamiento con curare, en dosajes suficientes, produce muerte por sofocación, puesto que los músculos del diafragma necesarios para respirar no pueden funcionar sin acetilcolina. El envenenamiento por la toxina denominada *botulinus* (botulismo) ejerce los mismos efectos en las víctimas, siendo en este caso la razón que la acetilcolina no puede abandonar las vesículas sinópticas cuando el potencial de acción llega al botón sinóptico. La señal eléctrica permanece intacta, pero no puede liberarse el mensajero químico en la sinapsis.

Fuera de la historia de envenenamiento que puede ser resultante de modificaciones en las sinapsis de las neuronas, su aplicación más positiva ha facilitado la comprensión y desarrollo de drogas que ayudan a las personas aquejadas de serias perturbaciones mentales. El mejor ejemplo es el tratamiento de la esquizofrenia.

Drogas para el control de la esquizofrenia

Las instituciones psiquiátricas nunca han sido lugares encantadores, pero entre 1950 y 1955 debe de haber reinado en ellas un aire de pesimismo y desesperación de proporciones críticas. La enfermedad dominante en los pacientes por ese entonces era, como ahora, la esquizofrenia, en la que se da una combinación de agitación, desorientación, delirio y, con frecuencia, alucinaciones. Los métodos principales para el tratamiento de la esquizofrenia incluían fuertes dosis de barbitúricos y una amplia variedad de intervenciones quirúrgicas que incluían lobotomías prefrontales. Los efectos de cualquiera de estos tratamientos dejaban al paciente apático y sedado de manera anormal. En 1952 se puso en claro, a partir de un estudio muy respetado, el proyecto Columbia-Greystone (denominado así por la universidad sita en Nueva York y el hospital estatal de Nueva Jersey que colaboraron con los datos), que cualquier argumento científico en favor de lobotomías prefrontales era insostenible.[101]

A la vez, la población psiquiátrica hospitalizada para 1955 había ascendido a 560.000 en Estados Unidos, o sea, aproximadamente el 50 por ciento de todas las personas internadas por cualquier razón. Parecía inevitable que el número de lechos destinados a pacientes psiquiátricos pronto superaría el de los destinados a pacientes con cualquier otro trastorno físico.[102] Sin embargo, hacia 1956 dichas cifras se modificaron notablemente, y para 1971 su número había bajado a 330.000, a pesar de que durante este período se duplicó el número general de los internados en hospitales. Hay motivos para creer que la razón principal del cambio se debió a la introducción de drogas psiquiátricas para el tratamiento de la esquízofrenia, al igual que para otros trastornos psiquiátricos, como la depresión y las manías. El farmacólogo Conan Kornetsky expresó en 1976 cuales

[101] E. S. Valenstein: *Drain control: A critical examination of brain stimulation and psychosurgery*, Nueva York, Wiley, 1973.

[102] S. H. Snyder: *Madness and the brain*, Nueva York, McGraw-Hill, 1974.

fueron los efectos de esta revolución en el ámbito de la salud mental:

> Actualmente, es raro ver en las clínicas psiquiátricas ese tipo de conducta psicótica desaforada que era tan común hace sólo dos décadas. Ya no están más entre nosotros las Martas Washington y los Napoleones. También han desaparecido los chalecos de fuerza, la hidroterapia y las salas con paredes acolchadas, y rara vez nos sobrecoge el olor a excrementos humanos mientras deambulamos hoy por los corredores de una clínica para enfermos mentales.[103]

Una de las primeras drogas aplicadas en el tratamiento de la esquizofrenia, la clorpromazina (marca de fábrica: Thorazine), sigue siendo una de las más importantes hasta el día de hoy. Como la mayoría de los fármacos desarrollados en la década de 1950 que serían luego utilizados en el tratamiento de pacientes psiquiátricos, la clorpromazina fue identificada por primera vez para su uso en un área no relacionada con la psiquiatría: en su caso, como remedio para los ataques de vómitos. Cuando se la administró a esquizofrénicos, la mejoría alcanzada por los pacientes fue espectacular. Por añadidura, iba más allá de simplemente enmascarar síntomas: parecía modificar el proceso del trastorno mismo. ¿De qué modo actuaban tan eficazmente en el cerebro la clorpromazina y otras drogas antipsicóticas parecidas? Hasta la década de 1960, el mecanismo de su acción no había sido cabalmente entendido. La respuesta se encontró indirectamente, a partir de descubrimientos en el campo de la neurología referentes a un desconcertante trastorno motriz denominado mal de Parkinson.

El mal de Parkinson toma su nombre de un médico inglés, James Parkinson, quien en 1817 escribió An *Essay on the Shaking Palsy*, monografía que describía los síntomas principales. Actualmente, el diagnóstico se basa en tres síntomas clínicos centrales: temblores, rigidez y lentitud en los movimientos del cuerpo. La deficiencia no reside en el movimiento en sí (no es lo mismo que una parálisis), sino más bien en el c*ontrol*

[103] C. Kornetsky: *Pharmacology: Drugs affecting behavior*, Nueva York, Wiley, 1976, pág. 82.

de los movimientos. Los temblores pueden observarse a menudo en la mano o en el pie en posición de descanso, para desaparecer cuando entran en movimiento. Las extremidades parecen incapaces de relajarse. Hay una falta de espontaneidad y de integración en los movimientos más simples, tales como el balanceo de los brazos al caminar, o en las expresiones faciales.[104]

Drogas antipsicóticas (antiesquizofrénicas) representativas

Nombre genérico	*Marca**	*Fabricante*	*Clasificación*
clorpromazina	Thorazine	Smith Kline	fenotiazina
flufenazina	Prolixin	Squibb	fenotiazina
	Permitil	Schering	
haloperidol	Haldol	McNeil	butirofenona
ploclorperazina	Compazine	Smith Kline	fenotiazina
tioridazina	Mellaril	Sandoz	fenotiazina
trifluoperazina	Stelazine	Smith Kline	fenotiazina
triflupromazina	Vesprin	Squibb	fenotiazina

* Algunas de estas drogas pueden obtenerse en su forma genérica.

En 1939 un patólogo alemán, R. Hassler, elaborando su razonamiento a partir de los datos de autopsias del cerebro de pacientes con Parkinson, asoció los síntomas a una degeneración en una pequeña zona del cerebro denominada *substantia nigra.*[105] Cuando se descubrió que esta zona del cerebro contenía el neurotransmisor denominado dopamina, empezó a parecer probable que el mal de Parkinson pudiera atribuirse a una deficiencia química específica. En 1961, Oleh Hornykiewicz, en la Universidad de Viena, descubrió que los enfermos de Parkinson acusaban una llamativa deficiencia en la dopamina cerebral.[106] Sus posteriores estudios demostraban que esa deficiencia estaba correlacionada con la degeneración en la *substantia nigra.*[107]

[104] R. C. Duvoisin: *Parkinson's disease: A guide for patient and family,* Nueva York, Raven Press, 1984, 2a. edición.

[105] Duvoisin: *Parkinson's.*

[106] O. Homykiewicz: "Die topische lokalisation und vehalten von Noradrenalin und Dopamin (3-hydroxytyramin) in der Substantia Nigra des Normalin und Parkinsonkranken", *Wiener Klinische Wochenschrift,* 75, 1963, págs. 309-312.

[107] —: "The mechanisms of L-dopamine in Parkinson's disease", *Life Sciences*

De poder remediarse esta deficiencia de dopamina, razonaron los investigadores, entonces podrían reducirse los síntomas del mal de Parkinson. La estrategia más lógica, el tratamiento con la dopamina misma como simple terapia de sustitución, era inaplicable, pues la dopamina en el torrente sanguíneo no logra cruzar al cerebro. Sin embargo, una precursora de la dopamina (o sea, una sustancia química relacionada, que se transforma en dopamina) sería capaz de cruzar al cerebro y, una vez allí, se contaría con las enzimas necesarias para crear la dopamina. En 1967 la precursora en cuestión, denominada levodopa o, simplemente, L-dopa, comenzó a administrarse como medicamento antiparkinsoniano. Su aplicación exitosa rápidamente revolucionó el modo de entender y tratar el mal de Parkinson. Se vio que anteriores tratamientos quirúrgicos que habían sido populares en las postrimerías de la década de 1950 sólo resultaban útiles para aliviar el temblor y la rigidez general, pero no para las disfunciones específicas del mal.[108] Resultó evidente que la raíz del trastorno estaba en un errático proceso químico en el cerebro. Actualmente, si bien el mal de Parkinson todavía no ha sido entendido en su integridad, el desarrollo de nuevos medicamentos antiparkinsonianos sigue descansando en la idea de que un mecanismo central de dicho mal está en una deficiencia de dopamina.[109]

La asociación entre el mal de Parkinson y la esquizofrenia había sido sorprendente, desde los lejanos días del tratamiento con drogas antipsicóticas. Uno de los efectos secundarios observados con posterioridad al tratamiento con clorpromazina era la aparición de problemas de control motriz sumamente parecidos a los propios del Parkinson. En la mayoría de los casos

15, 1974, págs. 1249-1259.

[108] El conocimiento público del mal de Parkinson se debe a una fotógrafa de la revista *Life*, Margaret Bourke-White, quien contrajo el mal en 1952. En 1959 se la sometió a una intervención quirúrgica en la cual se destruyó una sección del tálamo del cerebro. Sus experiencias con el mal de Parkinson y su posterior mejoría fueron documentadas en artículos de revistas, libros y un telefilme ["Famous lady's indomitable fight", *Life*, 22 de junio de 1959, págs. 101-109.]. M. Bourke-White: *Portrait of myself*. Nueva York, Simon & Schuster, 1963.

[109] Duvoisin: *Parkinson's*.

estos síntomas eran leves y gradualmente desaparecían, mas el parecido con un trastorno conocido fue suficiente para que se iniciara una serie de investigaciones dirigidas a determinar la posibilidad de que la esquizofrenia estuviera relacionada con la dopamina en el cerebro. Se esbozó la teoría de que, si aparecían síntomas parkinsonianos cuando se trataba de aliviar a los pacientes con conducta esquizofrénica, y si el mal de Parkinson estaba asociado con una deficiencia de dopamina, entonces tal vez las drogas antipsicóticas realmente estaban reduciendo los efectos de la dopamina en el cerebro. La implicación de todo ello era que la esquizofrenia podía deberse a un nivel excesivo de dopamina, y que por lo tanto el tratamiento de la esquizofrenia debía dirigirse a reducir dicho nivel.

Drogas antiparkinsonianas representativas

Nombre genérico	*Marca**	*Fabricante*	*Clasificación*
benztropina	Cogentin	Merck	anticolinérgico
bromocriptina	Parlodel	Sandoz	dopamina receptor agonista
carbidopa con levodopa	Sinemet	Merck	combinación de L-dopa con una enzima inhibitoria
levodopa	Larodopa Dopar	Roche Norwich Eaton	L-dopa

** Algunas de estas drogas pueden obtenerse en su forma genérica.*

En el curso de los últimos veinte años se han acumulado tantos datos en apoyo de este modelo algo simple de esquizofrenia asociada con la química del cerebro, que, si bien hay investigadores que argumentan que esto tal vez sea sólo parte de la historia, nadie cuestiona ya la premisa básica de que la dopamina es un factor muy importante.[110] En un nivel práctico, la teoría de la dopamina ha contribuido al desarrollo de nuevas generaciones de drogas antiesquizofrenia que optimizan los be-

[110] Levinthal: *Introduction.*
S. H. Snyder: *The biological aspects of mental disorder,* Nueva York, Oxford University Press, 1981.

neficios en tanto que reducen al mínimo los efectos secundarios. El problema, sin embargo, sigue estando en que, cuando una droga puede bajar los niveles de dopamina, aumenta el riesgo de producir una deficiencia de dopamina (y síntomas parkinsonianos). En el cerebro existen dos ramificaciones centrales de neuronas que emplean la dopamina como neurotransmisor, una de ellas asociada con la emocionalidad y la otra con el control motriz.[111] De ser posible "efectuar su disección" sobre una base química, sería deseable reducir todo exceso de dopamina en el sistema emocional de un paciente esquizofrénico, aunque dejando intacto el sistema de control motriz. De manera análoga, sería deseable aumentar el nivel de dopamina en el sistema de control motriz de un paciente con Parkinson, dejando intacto el sistema emocional. Todavía no se ha llegado a esta etapa y, mientras tanto, el tratamiento de la esquizofrenia y el potencial de pérdida del control motriz seguirán estrechamente asociados.

Drogas para el control de la depresión y las manías

El estudio de la historia puntualiza numerosísimos ejemplos de personalidades psicopáticas que han provocado hecatombes en la sociedad y actuado como catalizadores de algunos de los momentos más sombríos de la civilización. No ha quedado tan en evidencia el hecho de que algunos de los héroes (o, por lo menos, figuras más benignas) de la historia han padecido otro tipo de trastorno mental: la depresión. Las descripciones de la depresión se remontan al siglo IV a C., con los escritos de Hipócrates, que probablemente constituyen el primer registro de una condición psiquiátrica. El emperador romano Tiberio y Luis XI de Francia se cuentan entre los depresivos más famosos de la historia. En épocas más modernas, Abraham Lincoln, que sufría crisis periódicas de grave depresión, escribió: "Si lo que siento yo se distribuyera por partes iguales a toda la familia

[111] Levinthal: *Introduction.*

humana, no habría un solo rostro alegre sobre la tierra".[112] Winston Churchill solía referirse a sus "perros rabiosos de depresión".[113] La sensación de impotencia y desesperanza, junto con las perturbaciones del sueño y el apetito que constituyen los síntomas de la depresión, configuran un fenómeno devastador. Tal como lo expresó un farmacólogo: "Los sentimientos de tristeza constituyen una común experiencia humana, pero para algunos la medida de la tristeza es un pozo de profunda depresión que escapa al alcance de la experiencia normal".[114]

Históricamente, el remedio farmacológico habitual para la depresión era el alcohol. Este, claro está, produce una temporaria sensación de euforia y parece ser un estimulante también temporario, pero de hecho se trata de un depresor cerebral, y hay estudios que demuestran que el alcohol no ejerce más efecto a largo plazo sobre la depresión que el de causar otro problema del que preocuparse. Estimulantes tales como las anfetaminas han podido obtenerse desde antes de la década de 1950, pero poseen propiedades adictivas y efectos secundarios físicos que resultan indeseables.

La primera droga antidepresiva, como la clorpromazina, fue introducida por primera vez con fines no psiquiátricos: en su caso, como tratamiento de la tuberculosis. Su nombre era iproniazida (marca: Marsilid). La euforia producida en pacientes tratados con iproniazida se atribuyó originariamente a la mejoría alcanzada en el tratamiento de la tuberculosis, más que a cualquier otro elemento que pudiera asociarse con el cerebro.[115] Sabemos ahora que la iproniazida y otros antidepresivos similares desarrollados durante ese período eran inhibidores de una enzima denominada monoamino oxidasa (MAO). Puesto que la MAO existe en el cerebro para descomponer la norepinefrina y serotonina de los neurotransmisores, pronto se conje-

[112] R. R. Bootzin y J. R. Acocella: *Abnormal Psychology*, Nueva York, Random House, 1984, págs. 215, 4a. edición.

[113] *Ibid*.

[114] Kornetsky: *Pharmacology*, pág. 103.

[115] Kornetsky: *Pharmacology*.

turó que antidepresivos tales como los MAO-inhibidores funcionaban porque permitían el aumento de estos neurotransmisores. Dicho en otros términos, la iproniazida inhibía a un inhibidor, con el efecto de que ese "doble negativo" equivalía a positivo. La depresión misma se consideraba entonces producto de alguna combinación de un bajo nivel de norepinefrina y un bajo nivel de serotonina en el cerebro.

Drogas antidepresivas representativas

Nombre genérico	*Marca**	*Fabricante*	*Clasificación*
amitriptilina	Elavil	Merck	tricíclico
		Endep	Roche
desipramina	Norpramina	Merrell Dow	tricíclico
	Pertofrane	USV	
imipramina	Tofranil	Geigy	tricíclico
	Janimina	Abbott	
isocarboxazida	Marplan	Roche	MAO-inhibidor
tranylcipromina	Parnate	Smith Kline	MAO-inhibidor

** Algunas de estas drogas pueden obtenerse en su forma genérica.*

Drogas antimaníacas o antimaniacodepresivas representativas

Nombre genérico	*Marca**	*Fabricante*
carbonato de litio	Eskalith	Smith Kline
	Lithane	Miles

** Algunas de estas drogas pueden obtenerse en su forma genérica.*

En la práctica, sin embargo, los MAO-inhibidores han debido aplicarse con suma cautela, pues MAO actúa como una enzima en otros puntos del organismo, fuera del cerebro. En el hígado, MAO cumple la útil función de descomponer un aminoácido de la dieta, denominado tiramina; el aumento de tiramina puede producir efectos altamente tóxicos. Cuando toma el MAO-inhibidor como medicación, el paciente debe tener sumo cuidado de evitar alimentos que contienen gran cantidad de tiramina: ciertos quesos fermentados, hígado de pollo, ciertos vinos, arenque en salmuera, por no mencionar más que unos pocos alimentos en la lista de "precauciones". El efecto secundario potencial es un tremendo aumento en la presión sanguínea y riesgo de un ataque fulminante. Como consecuencia, sólo es dado un uso limitado de MAO-inhibidores para el control de la depresión. Otros MAO-inhibidores, como la tranilcipromina

(marca: Parnate), han tenido un uso restringido, sólo con pacientes depresivos controlados de cerca. Con el tiempo se desarrolló una nueva clase de antidepresivos que sirvieron para elevar los niveles de norepinefrina y serotonina en el cerebro sin obstaculizar las funciones de MAO. Estas drogas, denominadas antidepresivos tricíclicos, incluyen imipramina (marca: Tofranil), y amitriptilina (marca: Elavil), para citar sólo las más notables.

La imipramina parece actuar fundamentalmente sobre la serotonina, y la amitriptilina sobre la norepinefrina, aunque ambos neurotransmisores aumentan con la administración de ambas drogas.[116] La distinción es importante, porque los depresivos suelen responder mejor al tratamiento con una droga tricíclica que con la otra. Puede ser, tal como algunos han argumentado, que haya dos subtipos de depresión, lo bastante similares en función de la conducta como para que ni siquiera el mejor de los clínicos pueda distinguirlos, pero separables en función de la química del cerebro. Un subtipo podría ser resultado de una deficiencia de serotonina; el otro, de una deficiencia de norepinefrina.[117]

La urgencia por entender los posibles subtipos de depresión es fácil de advertir en los actuales trabajos realizados sobre la vinculación de la serotonina con el suicidio. Se ha descubierto recientemente que en el cerebro de los suicidas hay un nivel inferior de actividad de la serotonina que en personas que han muerto por otros medios.[118] No obstante, también se han observado niveles inferiores de serotonina en el cerebro de personalidades sumamente agresivas e impulsivas, paralelo que ha llevado al psiquiatra Frederick K. Goodwin, del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), a conjeturar que "el suicidio no es sólo reflejo de la depresión, sino de algún tipo de interacción

[116] Levinthal: *Introduction.*

[117] J. W. Maas: "Biogenic amines of depression", *Archives of general psychiatry* 32, 1975, págs. 1357-1361.

[118] M. Stanley, J. Virgilio y S. Gershon: "Tritiated imipramine binding sites are decresed in the frontal cortex of suicides", *Science* 216, 1982. págs. 1337-1339.

de la depresión con la agresividad y la impulsividad".[119] La tarea por delante estaría en desarrollar una medicación antidepresiva específica para una población con alto riesgo de suicidio, que enfocase la deficiencia de serotonina.

Drogas para el control de la ansiedad

Si la década de 1950 fue conocida como "la era de la ansiedad", no es de extrañar entonces que dicho período fuese también caracterizado por el avance de los tranquilizantes (o, tal como se los denomina hoy con mayor precisión, ansiolíticos). El primero de ellos, meprobamato (marca: Miltown), fue sintetizado en 1951 como relajante muscular, y pocos años después se tomó conciencia de sus efectos sobre la ansiedad. Con ello se produjo un importante adelanto, pues anteriormente la ansiedad sólo había sido tratada con barbitúricos para sedar a los pacientes. El meprobamato sigue recetándose actualmente, a menudo para combatir el insomnio, aunque en gran medida ha sido reemplazado por un nuevo tipo de fármacos, las denominadas benzodiazepinas. De ellas, las más conocidas son el clordiazepóxido (marca: Librium) y el diazepam (marca: Valium). Desde su aparición a comienzos de la década de 1960, las ventas de ambos medicamentos han aumentado en vastas proporciones, y actualmente se recetan más de 100 millones por año en todo el mundo. Se estima que entre el 10 y el 20 por ciento de todos los adultos en Occidente consumen ansiolíticos con bastante regularidad.[120] Hasta 1981, el Valium era el medicamento por receta más vendido de todos (antibióticos incluidos) en la historia moderna.[121] En ese año, un medicamento

[119] J. Greenberg: "Suicide linked to brain chemical deficit", *Science News* 121, 1982, pág. 355.

[120] D. J. Greenblatt y R. I. Shader: "Pharmacotherapy of anxiety with benzodiazepines and beta-adrenergic blockers", en *Psychopharmacology. A generation of progress*, M. A. Lipton, A. DiMascio y K. F. Williams, comps., Nueva York, Raven Press, 1978, págs. 1381-1390.

[121] En 1985 el Valium fue aprobado para comercialización en su forma genérica de diazepam, poniendo fin así a los derechos exclusivos de Roche para su

para úlceras intestinales denominado Tagamet reemplazó al Valium como número uno en ventas. Interesa advertir que el sucesor del Valium también está relacionado con la carga del *stress* en la sociedad moderna.

La base química para los ansiolíticos ha sido enfocada en un neurotransmisor denominado ácido gama aminobutírico (GABA), uno de los neurotransmisores inhibidores en el cerebro. En estos últimos tiempos hemos aprendido que en el cerebro hay receptores específicos del diazepam, apodados "receptores de Valium" por la prensa. Evidentemente, la potencia de una amplia gama de ansiolíticos para aliviar la ansiedad se da en estrecha conjunción con la capacidad de dicho fármaco para ingresar en esos asientos receptores específicos del cerebro.[122] Al parecer, el cerebro posee Receptores especiales para las drogas que reducen la ansiedad. Si esos receptores existen, ¿podría haber también en el cerebro un producto químico que actúe como tranquilizante natural? Sucede que se ha podido aislar una sustancia natural asociada con estos receptores, pero su efecto es más inducir que aliviar la ansiedad. Investigadores de los laboratorios NIMH recientemente identificaron un "inhibidor que liga el diazepam", producido en el cerebro, cuya función puede ser la de contrarrestar los efectos inhibidores de GABA.[123] Si bien puede ser descorazonador el hecho de que no tengamos (o todavía no se haya descubierto) un tranquilizante natural en el cerebro, en el contexto de la evolución tiene sentido que un producto químico del cerebro sea específicamente ansiogénico (causante de ansiedad). Tal como lo expresa el investigador Phil Skolnick: "Probablemente no estaríamos aquí

distribución y venta.

[122] H. Möhler y T. Okada: "Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system", *Science* 198, 1977, págs. 849-851.
R. F. Squires y C. Braestrup: "Benzodiazepine receptors in rat brain", *Nature* 266; 1977, págs. 732-734.

[123] A. Guidotti y otros: "Isolation, characterization and purification to homogeneity of a rat brain protein (GABA-modulin)", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 79,*1982, págs. 6084-6088.
J. F. Tallman y D. W. Gallagher: "The GABA-ergic system: A locus of benzodiazepine action", *Annual Review of Neuroscience* 8, 1985, págs. 21-44.

si nuestros antepasados no hubieran sentido un poco de ansiedad".[124]

Ansiolíticos representativos			
Nombre genérico	*Marca**	*Fabricante*	*Clasificación*
alprazolam	Xanax	Upjohn	benzodiazepina
clordiazepóxido	Librium	Roche	benzodiazepina
clorazepato	Tranxene	Abbott	benzodiazepina
diazepam	Valium	Roche	benzodiazepina
meprobamato	Miltown	Wallace	propanediol
	Equanil	Wyeth	

** Algunos de estos medicamentos pueden obtenerse en su forma genérica.*

La química del cerebro y el futuro

Aunque es evidente que en los últimos treinta años se ha avanzado enormemente, todavía distamos de haber alcanzado una comprensión integral de los trastornos nerviosos en función de la química del cerebro. Parece muy improbable que uno o aun dos neurotransmisores del cerebro se descubran responsables de una gama específica de conductas tan complejas como la enfermedad mental. En palabras de un investigador: "Hace algunos años, todo el mundo andaba pujando por su sagrado neurotransmisor. Estaba la teoría colinérgica, la teoría de la dopamina, la teoría de la serotonina: pero la vida no es así de simple. Ningún neurotransmisor actúa nunca aisladamente".[125] Actualmente ya ha quedado en claro que los neurotransmisores interactúan entre sí, y son sus efectos combinatorio» los que mejor sirven para explicar la eficacia de un medicamento terapéutico específico o la variabilidad en los síntomas de un paciente. "La esquizofrenia puede ser como el retraso mental", ha dicho el psiquiatra Richard Haier, "con muchas causas identificabas. Puede que un 30 por ciento de los esquizofrénicos sufran de un mal asociado con la dopamina, y

[124] P. Taulbee, "Solving the mystery of anxiety", *Science News,* 124, 1983, págs. 44-45. Citas en pág. 44.

[125] W. Herbert: "Schizophrenia: From adolescent insanity to dopamine disease", *Science News* 121,1982, págs. 173-175. Cita en pág. 175.

que otro 30 por ciento padezcan otro mal: tal vez, un trastorno de la nutrición. Quizás un 10 por ciento tenga una lesión cerebral".[126] Todavía queda mucho por averiguar.

Indudablemente, se ha dado un importante adelanto en el campo de la química cerebral con el descubrimiento de sustancias denominadas péptidos cerebrales. Tan revolucionario ha sido el efecto de este territorio ahora abierto en la investigación neurocientífica, que un farmacólogo lo ha comparado con el descubrimiento de América.[127] A diferencia de la acetilcolina, la dopamina y los otros productos químicos "clásicos" que poseen una compleja estructura molecular, los péptidos son simples cadenas de aminoácidos unidos en una estructura lineal. Actualmente se ha conseguido aislar una media docena de péptidos del cerebro que actúan como mensajeros que transmiten información; cabe predecir que hay más de cien. El desafío planteado es de gran magnitud. Algunos de estos péptidos, como veremos han resultado ser nuestros propios opiáceos internos.

[126] Herbert: "Schizophrenia", pág. 175.

[127] E. Edelson: "The neuropeptide explosion", *Mosaic* 12, mayo-junio 1981, págs. 15-18. Cita en pág. 15.

IV. DÍAS DE DESCUBRIMIENTO: 1971-1973

...más inteligente es ser afortunado,
que afortunado es ser inteligente.

STEPHEN SCHWARTZ,
Pippin, 1920

En los campos de observación, la casualidad
sólo favorece a la mente que está preparada.

RENÉ VALLERY-RADOT,
The Life of Pasteur, 1900

Las ideas más difundidas acerca del desarrollo de la ciencia moderna suelen basarse en mitos antes que en la realidad. Para citar a un autor, se da la tan arraigada imagen "del científico con su aséptico guardapolvo blanco, autómata sin emociones que, sentado en su laboratorio, observa impávido cómo las ratas se ahogan o recorren laberintos".[128] Se trata de una concepción del descubrimiento científico como proceso lineal y sumamente tedioso, en el que el dato A conduce al dato B para finalmente llevar al descubrimiento de C. En el extremo opuesto imaginamos un episodio espectacular en que el descubrimiento tiene lugar a partir de un aparente vacío, cual si las ideas fuesen guiadas por intervención divina. La realidad de la ciencia, sin embargo, es que ni los científicos se muestran fríamente objetivos en su trabajo, ni inconmovibles al descubrir algo verdaderamente importante. Asimismo, tampoco los deja indiferentes la posibilidad de que algún día sus nombres trasciendan dentro de la comunidad científica, o aun en el mundo entero. La recompensa del reconocimiento público, el sueño de ser algún día "aquel que...", alimenta el vacío que a lo largo del

[128] N. Wade: *The Nobel duel*. Garden City, Nueva York, Doubleday, 1981, pág. ix.

camino producen frustraciones y contrariedades. Los científicos son tan ambiciosos y competitivos en sus carreras como los jóvenes ejecutivos deseosos de ascender en sus empresas. La ciencia misma es producto de un elenco de muchos miles de personas, con un millón de interconexiones, y los orígenes de un descubrimiento científico suelen ser complejos y controvertidos.

Ocasionalmente, algunos libros nos brindan un panorama real de la ciencia y de los científicos. Probablemente el más conocido de ellos sea *The Double Helix*, publicado en 1968, cuyo autor James Watson, recibió el Premio Nobel por el descubrimiento conjunto (en colaboración con Francis Crick y Maurice Wilkins) de la estructura de la molécula ADN. Fue la primera vez que un profesional tan destacado en la comunidad científica escribió sobre sus colegas no sólo en su carácter de científicos sino de *personalidades.* El libro causó sensación y obtuvo gran éxito de público. Pero algunas de las personas descritas en la obra se mostraron furiosas. Cuando se le mostró un borrador del manuscrito en 1967, Crick escribió furibundo:

> De persistir en la idea de calificar de historia a tu libro, debo yo agregar que el enfoque del tema es tan ingenuo y egoísta que le resta toda credibilidad. Se saltea u omite todo aquello que posea algún sustento intelectual, incluidos temas que eran para nosotros de importancia capital en el momento.[129]

No contribuyó a mejorar en mucho las cosas el hecho de que Watson iniciara *The Double Helix* con la frase: "Nunca he visto a Francis Crick expresar modestia alguna".[130] La intención de Watson, empero, era transmitir la emocionalidad y el sentido de competencia que caracterizaron a esos momentos. Estaba naciendo todo un nuevo campo de investigación, el de la biología molecular. La estructura de la molécula ADN planteaba un grandioso problema que estaba a punto de ser resuelto

[129] H. F. Judson: *The eighth day of creation: Makers of the revolution in biology*, Nueva York, Simon & Schuster, 1979, pág. 182.

[130] J. D. Watson: *The double helix: A personal account of the discovery of the structure of DNA*, Nueva York, Atheneum, 1968, pág. 7.

y, como en muchos sentidos la ADN parecía representar a la vida misma, cundía la opinión de que la solución sería considerada digna de un Premio Nobel.

La lucha por el descubrimiento adquirió ribetes propios de David y Goliat. Watson, biólogo norteamericano con una beca de postdoctorado, llegó a Cambridge, Inglaterra, en el otoño de 1951, a los veintitrés años; Crick, que le llevaba once años, todavía no había alcanzado un Ph. D. Contra ellos se erigía la figura de Linus Pauling, un gigante en el campo de la fisicoquímica y celebridad mundial de la ciencia, cuyos descubrimientos a lo largo de casi treinta años en el Instituto de Tecnología de California (había integrado el cuerpo de profesores a la temprana edad de veintiún años) le permitirían ganar un Premio Nobel de química en 1954.[131] La competencia era, por cierto, el factor clave en los hechos sucedidos entre 1951 y 1953. En el curso de una entrevista a Watson en 1971, para su libro *The Eighth Day of Creation*, Horace Freeland Judson relata la visión personal de aquél acerca del papel de la competencia en la carrera por la ADN:

> Yo [Judson] observé que algunos antiguos colegas manifestaron que *The Double Helix* exageraba la competitividad puesta de manifiesto en el terreno de la ciencia. El semblante de Watson cambió totalmente. Dijo, como mordiendo con fuerza las palabras: "Probablemente me quedé corto. Se trata de la *motivación dominante* en el campo de la ciencia. Comienza de entrada: si uno publica primero, se convierte primero en profesor; el propio futuro depende de algún indicio de que uno puede hacer algo por sí solo. Es así de simple. La competencia es un factor absolutamente dominante. Se trata de la emoción central en este campo. En segundo término, uno debe probarse a sí mismo qué puede lograr, lo que equivale a la misma cosa: tiene que seguir descubriendo cosas; una vez... no basta".[132]

En una reciente obra titulada *The Nobel Duel*, Nicholas Wade relata un caso famoso en que la competencia científica se tornó amarga y hostil: tratábase de la rivalidad entre los bioquímicos Roger Guillermin y Andrew Schally, empeñados en

[131] Judson: *Eighth day*, págs. 24-25.

[132] *Ibíd.*, pág. 194.

una carrera por descubrir la identidad de las hormonas del hipotálamo que controlan a la glándula pituitaria. La puja se extendió a lo largo de más de veinte años, signada por furiosas acusaciones y mutua antipatía. Con frecuencia, se evitaba presentar información procedente de uno u otro laboratorio en los congresos científicos —práctica más característica de los laboratorios industriales que de los centros de investigación básica—, por temor de dar pistas que permitieran a "la oposición" dar pasos fructíferos.[133] Por fin, tanto Guillermin como Schally alcanzaron sus objetivos, aunque uno se adelantó al otro por cuestión de días. En 1977 compartieron el Premio Nobel que tanto habían ambicionado, pero, tal como reflexiona Wade, ni siquiera esa muestra de reconocimiento internacional era suficiente. "La feroz ambición muy rara vez es plenamente saciada. Incluso al obtener esa recompensa, se les negó la victoria a la que cada uno también aspiraba, la del triunfo final sobre el otro".[134]

En una serie de aspectos significativos, la atmósfera prevalente en 1970 era idéntica a la propia de la biología molecular en 1950. La competencia y la ambición eran visibles; las emociones no eran menos intensas. Y así como el nuevo campo de la biología molecular había unido por primera vez los esfuerzos de físicos, químicos, genetistas y biólogos, una nueva área híbrida de investigación se había generado a medida que las neurociencias —amalgama de farmacólogos, psiquiatras, psicólogos, endocrinólogos, bioquímicos y demás— se unían en esfuerzos conjuntos por estudiar el funcionamiento del cerebro humano. En los primeros meses de 1973, los grandes laboratorios analizaban esencialmente el mismo problema —la posible existencia de un receptor de opiáceos— con total falta de conocimiento de la labor desarrollada en los demás laboratorios: como si de la noche a la mañana fuera a surgir un ancho río

[133] P. Gwynne, reseña de *The Nobel Duel*, *New York Times Book Review*, 20 de diciembre de 1981, págs. 8, 21.

[134] Wade: *Duel*, pág. 283.

alimentado por una serie de riachos aislados que manaban como entidades totalmente independientes.[135]

Este capítulo reseña la historia de los descubrimientos centrales en la investigación de los opiáceos, a partir de esos cursos de agua que a la larga se unieron para crear la neurociencia. Un buen comienzo fue la serie de hechos que, en 1973, llevó a los anuncios y efectuados por investigadores de tres importantes laboratorios: Candace Pert y su mentor Solomon Snyder en la Universidad Johns Hopkins; Eric Simon en el Centro Médico de la Universidad de Nueva York; y Lars Terenius en la Universidad de Uppsala, Suecia. Todos ellos pueden arrogarse el título de descubridores del receptor de opiáceos.

Bases para el descubrimiento: las ideas de Avram Goldstein

Mucho antes de 1973 se presuponía ya la existencia de un receptor de opiáceos. No se cuestionaba la idea de que los opiáceos debían de funcionar en el sistema nervioso ligándose como moléculas con un receptor que, por una razón u otra, estaba diseñado de manera tal que el opiáceo pudiera "entrar". Por lo general se recurría a la metáfora de llave y cerradura (o mano y guante) para ilustrar ese principio básico.

Una serie de pruebas fue la surgida a partir de la cosecha de opiáceos sintéticos creados en los laboratorios de empresas farmacéuticas durante la década de 1960. Probablemente el caso más espectacular hasta la fecha sea el de la etorfina sintetizada por primera vez por American Cyanamide. Aunque posee una estructura molecular similar a la morfina, la etorfina tiene una potencia tremendamente mayor, de 5.000 a 10.000 veces. Una

[135] La rapidez con que cundió el concepto de neurociencias puede verse en función de la organización profesional que surgió como su representante. En 1970, se formó la Sociedad de Neurociencia con un número inicial de miembros de apenas algo más de 200. Para 1978, sus miembros eran más de 10.000. A su reunión anual en Washington D.C. asistieron cerca de 12.000 personas. El programa consignaba aproximadamente 13.000 trabajos presentados y 4.900 afiches.

dosis de etorfina puede tener efectos en cantidades de menos de un diezmilésimo de gramo. Aun el LSD-25, considerado a menudo entre las más poderosas drogas psicoactivas, requiere una dosis superior para ejercer efectos. Con dosis tan bajas en el caso de la etorfina y otras drogas interrelacionadas, era razonable presuponer que participaban receptores altamente específicos en el cerebro.

Sin embargo, para fines de 1968 había quienes pensaban que nunca se llegarían a descubrir receptores en el cerebro. En un libro de texto sobre el estudio de drogas que ejerció gran influencia, un farmacólogo de la Universidad de Stanford, Avram Goldstein (juntamente con Lewis Aronow y Sumner Kalman), reflexionó sobre la opinión prevalente en ese campo entre los científicos: "Algunos creen que, en principio, es imposible aislar receptores de este tipo. De ser separados del sistema integral del que forman parte, arguméntase, perderían toda función, y ni siquiera podrían ya ser identificados como receptores. Sólo la investigación futura podrá decir si ese pesimismo es justificado".[136] En el curso de aproximadamente tres años, sin embargo, el panorama se aclaró de modo considerable. Paradójicamente, el cambio se debió a los esfuerzos de la persona que en primer lugar se había expresado con tanto pesimismo. En agosto de 1971, Goldstein y dos de sus colegas publicaron un artículo, en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, que presentaba una notable solución para el problema.[137] Goldstein propuso un experimento ingeniosamente simple. Su propuesta se basaba en una característica de los

[136] A. Goldstein, L. Aronow y S. M. Kalman: *Principles of drug action: The basis of pharmacology*, Nueva York, Harper & Row, 1968, pág. 133.

[137] A. Goldstein, L. I. Lowney y B. K. Pal, "Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 68, 1971, págs. 1742-1747.

opiáceos conocida desde 1954, cuando comenzaba a entenderse la estructura de la molécula de la morfina.[138] Esa característica se denomina estereoespecificidad.

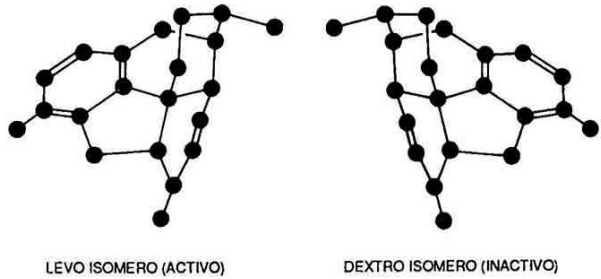
Como concepto, la estereoespecificidad se originaba partir de la observación de que algunas drogas opiáceas ejercen poderosos efectos sobre la conducta (reduciendo el dolor, produciendo euforia), en tanto que otras son muy débiles o no producen ningún efecto. La diferencia parece depender no sólo del tipo de átomos en la molécula opiácea sino también, lo que es más importante, de la disposición espacial de los átomos en su relación mutua dentro de la molécula. La figura 15 muestra dos formas, o isómeros, de la morfina: el de la izquierda es la forma activa (con todas las propiedades funcionales de la morfina); el de la derecha es totalmente inactivo (sin ninguna de sus propiedades funcionales). Es posible distinguir los dos isómeros sin ver directamente los átomos, proyectando un rayo de luz polarizada sobre la-sustancia; cada isómero hace que la luz rote de su plano polarizado hacia una dirección u otra. Si la luz rota hacia la izquierda, a la molécula se la denomina Isómero levorrotacional (*levo* significa "hacia la izquierda"); si la luz rota hacia la derecha, se la denomina isómero dextrorrotacional (*dextro* significa "hacia la derecha"). En el caso de la morfina, la levo, o forma L, es la funcional, mientras que la dextro, o forma R, no lo es.[139] Por lo general se hace referencia al hecho de que la forma isomérica puede ser tan crucial hablando de estereoespecificidad. Es como si existiera un receptor que, cual un guante de la mano izquierda, pudiera señalar la diferencia entre una mano izquierda que calzara y una mano derecha que no.

El diseño del experimento de Goldstein partió directamente de la idea de estereoespecificidad. En primer lugar, había que homogeneizar todo aquello que pudiera contener receptores de

[138] A. H. Beckett y A. F. Casy: "Synthetic analgesics: Stereochemical considerations", *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 6, 1954, págs. 986-1001.

[139] Las anfetaminas proporcionan otro ejemplo de estereoespecificidad. La D-anfetamina (su dextro isómero) es la forma poderosa; la L-anfetamina lo es mucho menos.

opiáceos (una sección de cerebro animal, por ejemplo). Entonces se tendrían dos formas de opiáceos, uno analgésico activo y el otro inactivo, imagen en espejo del primero. Goldstein utilizó levorfanol (poderosa droga analgésica sintética) y su imagen en espejo, dextrorfán (remedio admitido para la tos, no analgésico). Al levorfanol se lo tornó radiactivo (o caliente, como suelen decir los científicos) de modo de poder rastrear la sustancia mediante instrumentos especiales del tipo de un contador geiger, denominados contadores de titilación. El levorfanol caliente se combinaba entonces con él homogeneizado y se dividían dos muestras. A una muestra se le añadía dextrorfán no radiactivo (frío), y a la otra muestra, levorfanol no radiactivo (frío). De existir un receptor para los opiáceos, entonces el levorfanol frío desplazaría parte del levorfanol caliente en el asiento receptor; el dextrorfán frío sería incapaz de hacerlo, puesto que la forma de la molécula de dextrorfán se ajustaría a la del receptor. La comparación de la cantidad de levorfanol desplazado en las dos muestras indicaría lo que generalmente se denomina ligamiento estereoespecífico.



15. Las dos imágenes en espejo isomórficas de la morfina. La forma levorrotacional, a la izquierda, es la única que produce los efectos farmacológicos y de conducta propios de la morfina; la forma dextrorrotacional, a la derecha, es sumamente inactiva.

El experimento de Goldstein señaló una diferencia de sólo el dos por ciento, lo que no bastaba para probar nada. El primer intento por observar el ligamiento estereoespecífico fracasó en esencia, aunque permitió establecer el procedimiento básico

que otros modificarían posteriormente. La importancia histórica de ese intento radicó en su considerable influencia sobre las investigaciones que inmediatamente se desarrollarían sobre el receptor de los opiáceos. Goldstein evidentemente había perdido una oportunidad excepcional, la de descubrir ese receptor. Sin embargo, su metodología fue tan elegante que para otros resultó evidente que en algún momento se descubriría ese receptor, de hacerse las modificaciones necesarias. Goldstein había estado muy cerca de lograrlo.

Candace Pert y Solomon Snyder en Johns Hopkins

Candace Pert puede ser descrita como el sueño de cualquier periodista. En ella se aúnan las credenciales científicas de haber estado en el centro mismo de la investigación de los opiáceos, con la distinción de ser la más joven entre quienes han realizado un descubrimiento que marcó un hito en ese campo. Hay en ella un sentido realista del humor y un entusiasmo que nos permite ver que realmente disfruta de lo que está haciendo. A la vez, sabe cómo comunicar su idealista concepción del área elegida, área que promete arrojar luz sobre tantos aspectos del sufrimiento y la degradación humana. ("Hay en mí una vena mística —ha dicho— que toca lo que estoy haciendo aquí".)[140] La carrera de Pert ha tenido, a ojos de muchos de sus colegas, una suerte de importancia simbólica. Cuando se descubrió el receptor de los opiáceos, Pert acababa de graduarse (el descubrimiento, en verdad, fue parte de su tesis doctoral) en una disciplina donde los estudiantes recién graduados suelen quedar a la sombra del veterano investigador en cuyo laboratorio se realiza la labor. Pert tuvo que proteger sus títulos por su participación en el descubrimiento; y, por añadidura, ha debido luchar en un medio profesional donde la discriminación sexual podría hacerse sentir de diversas maneras. "Si hubiera conocido a tan

[140] D. Grady, Candace Pert; "Addicted to research", *Discover*, diciembre de 1981, págs. 54-60. Cita pág. 54.

sólo una mujer científica con marido e hijos... pero por ese entonces no se suponía que una pudiera ser ambas cosas", ha dicho Pert hablando de los días iniciales de su carrera científica.[141]

Candace Beebe tenía entre sus planes el obtener un título en inglés en la Hofstra University, Long Island, Nueva York. "Mi objetivo en la vida era ser redactora de la revista *Mademoiselle*",[142] manifestó. Su futuro marido, Agu Pert, ahora destacado neurocientífico por propio derecho, poseía un título superior en psicología. Cuando Agu fue a Bryn Mawr para efectuar su trabajo de graduado en dicha materia, Candace también se pasó a Bryn Mawr y cambió el rumbo de sus estudios para orientarse hacia la biología. En 1970 inició el programa de graduados en farmacología en la Universidad Johns Hopkins, donde el principal atractivo para ella lo constituían los trabajos de Solomon Snyder. "Fui ahí porque había oído hablar de este psiquiatra que se interesaba por la bioquímica del cerebro. Mi único objetivo era trabajar con Sol."[143]

Solomon Snyder había llegado a la Facultad de Medicina de Johns Hopkins en 1965, para trabajar como profesor asistente en farmacología, tras haber completado sus estudios médicos y dos años de investigación en el instituto Nacional de Salud Mental, en Bethesda, Maryland. Para 1970, su reputación en el campo de la farmacología había quedado bien sentada, aunque no había realizado ningún trabajo específico con opiáceos.[144] En gran medida, fue el clima social y político de la época lo que siguió el giro de los acontecimientos que llevarían a Snyder a interesarse por la investigación sobre los opiáceos. El mismo lo recuerda así:

---

[141] Grady, Pert, pág. 60.

[142] C. Pert, entrevista grabada por el autor, Cincinnati, 9 de noviembre de 1980.

[143] *Ibid*.

[144] En 1977 Snyder asumiría el cargo de profesor emérito de psiquiatría y farmacología, y en 1980 dirigiría el recién abierto Departamento de Neurociencia en Johns Hopkins.

> Había profundo interés por el tema del consumo abusivo de drogas entre los soldados de Vietnam. Richard Nixon le había declarado la guerra a la heroína y nombrado a un lugarteniente en el tema, Jerry Jaffe, gran amigo mío. Este contaba con una oficina de acción especial en la Casa Blanca, bajo su mando, con autoridad para coordinar a su propio arbitrio toda investigación sobre el abuso de drogas. Era algo así como un proyecto estilo Manhattan, que requería amplia financiación. Una de las cosas que hicieron fue asignarlo al NIMH, la parte que se convirtió en Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas, y realmente crear centros de investigación en la materia. El de Hopkins fue uno de ellos. Por ese entonces, la única investigación que yo había realizado en relación con el abuso de drogas se había centrado en las catecolaminas y anfetaminas. De modo que, al llenar mi solicitud, traté de pensar en algunas áreas nuevas que pudieran ser de interés, y me pareció que lo era la idea de buscar los receptores de los opiáceos.[145]

Asimismo, había leído el trabajo de Avram Goldstein en 1971. A pesar de narrar un fracaso, ese trabajo le sugirió vívidamente a Snyder que el receptor de los opiáceos realmente estaba allí, pero que la imposibilidad de detectarlos se debía a alguna razón técnica, alguna falla de procedimiento que por ese entonces seguía siendo un misterio.

Una circunstancia fortuita determinó que el laboratorio contiguo al de Snyder estuviese dirigido por un renombrado farmacólogo, Pedro Cuatrecasas, norteamericano naturalizado, nacido en España, que había llegado a la Facultad de Hopkins en 1970 para cubrir la cátedra de profesor de farmacología clínica, cargo subvencionado por la empresa farmacéutica Burroughs Wellcome.[146] Cuatrecasas había descubierto el receptor de la insulina en el páncreas, y Snyder estaba deseoso por adaptar algunas de las técnicas de Cuatrecasas al problema de los receptores de opiáceos en el cerebro. Tal como lo expresó Snyder: "Queríamos colaborar con Pedro, o sea, ser asesorados por Pedro acerca de la manera de efectuar los experimentos y

[145] S. H. Snyder, entrevista grabada por el autor, Nueva York, 5 de noviembre de 1984.

[146] Cuatrecasas es en ese momento vicepresidente *senior* de investigación y desarrollo en Glaxo, Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte.

dominar la técnica".[147] Desde el punto de vista de Snyder, una vez aprendidas las técnicas del laboratorio de Cuatrecasas en 1971 y 1972, quedó en claro por qué alguien podía buscar el receptor de opiáceos sin encontrarlo.

Para Candace Pert, como estudiante graduada en farmacología, la vinculación con Cuatrecasas fue crucial:

> Nos rotábamos durante un año, en el que había que trabajar en tres laboratorios distintos antes de presentar la tesis... A los cinco meses, comencé a trabajar con Pedro Cuatrecasas. Ahora bien: Pedro había desarrollado los métodos para descubrir el receptor de insulina, el primer receptor de las hormonas denominadas péptidos: no sólo los métodos, sino toda la conceptualización. Yo asistí a cuanto seminario él dictaba. Me sentaba allí, escuchando siempre. Luego, en la tesis doctoral, adapté esa metodología, estrategia y pensamiento al receptor de los opiáceos.[148]

En un comienzo, Pert y Snyder utilizaron dihidromorfina radiactiva como opiáceo destinado a ligarse con el asiento receptor, pero no exhibió la estereoespecificidad que estaban buscando. Tal como advertirían después, la dihidromorfina era un opiáceo perfectamente adecuado para sus fines, pero era sensible a la luz, por lo cual todas las luces fluorescentes del laboratorio interferían en el experimento.[149] A esa altura, decidieron intentar un enfoque diferente. Sabían, por ejemplo, que una droga denominada naloxona era antagonista pura de la morfina; o sea que, no importa lo que la morfina como agonista pudiera hacer, la naloxona como antagonista podía deshacer. Con una composición muy parecida a la de la molécula de morfina, se pensó que la naloxona podía entrar al receptor y hacer que éste reaccionara de manera diametralmente opuesta que ante la morfina. Llenando los espacios en los asientos receptores, en teoría se podía impedir que entrase la morfina.[150] Espe-

[147] Snyder, entrevista, 1984.

[148] Pert, entrevista, 1980.

[149] Snyder, entrevista, 1984.

[150] Desde un punto de vista práctico, la naloxona (marca: Narcan) podía actuar

rando que la naloxona manifestara fuerte afinidad con el receptor de opiáceos, Pert y Snyder comenzaron a ensayarla en lugar de la dihidromorfina. Hubo otro factor que actuó en su favor: el nivel de radiactividad fue elevado hasta tal magnitud que sólo se necesitaba usar niveles muy bajos de naloxona para el experimento. En estos niveles bajos, la naloxona caliente se abrió camino hacia receptores específicos de la morfina con un mínimo de ligamiento no específico a lo largo del camino. Al llevarse a cabo el estudio crucial, hasta un 70 por ciento de la naloxona caliente (muy caliente, en verdad) fue despedida hacia afuera por el levorfanol frío, no así por el dextrorfán frío. La heliografía de Goldstein (1971) para ligamiento estereoespecífico dejó en claro los descubrimientos de Pert y Snyder sin que cupiera la menor duda.

Ese experimento se inició el viernes 22 de setiembre de 1972,[151] pero sólo el lunes siguiente se supo que había salido tan bien. Pert recuerda sus emociones en esos momentos:

> El lunes por la mañana entré y me puse a revisar los conteos. Al copiar los números casi no podía creer que todo estuviera saliendo tan bien, y mi amiga Ann Young, ahora la doctora Ann Young, sentada en el escritorio de al lado, preguntó: "¿Qué ocurre?". Yo respondí con otra pregunta: "¿Sabes dónde está el bar más próximo?". "¿Salió tan mal, tan terriblemente mal que quieres emborracharte?", me preguntó. "No, quiero comprar una botella de champán. ¡No puedo creer que haya resultado!".[152]

Los experimentos de seguimiento confirmaron que los receptores recién descubiertos no eran sensibles a moléculas no opiáceas, como la serotonina, norepinefrina o una serie de otras sustancias que, según ya se sabía por ese entonces, existían en

como antídoto de emergencia para contrarrestar una sobredosis de morfina. Por cierto, los Laboratorios Endo (ahora pertenecientes a Du Pont) han comercializado naloxona con ese fin desde fines de la década de 1960.

[151] C. Pert: "Type 1 and type 2 opiate receptor distribution in brain - what does it tell us?" en *Neurosecretion and brain peptides*, J. B. Martin, S. Reichlin y K. L. Bick, comps., Nueva York, Raven Press, 1981, págs. 117-131.

[152] C. Pert: transcripción de *The Keys of Paradise*, serie "Nova", WGBH Educational Foundation, Boston, 1979.

el cerebro. El informe sobre los datos recogidos fue presentado a la revista *Science* el 1º de diciembre de 1973, y publicado el 9 de marzo. Johns Hopkins concertó una conferencia de prensa con Pert y Snyder cuando por fin se dio a conocer públicamente la noticia de que había un receptor de opiáceos en el cerebro. Lo sorprendente fue que otros dos laboratorios, entre tanto, habían descubierto lo mismo: uno de ellos era el de Uppsala, Suecia, bajo la dirección de Lars Terenius; el otro se encontraba en Nueva York, y lo dirigía Eric Simon.

Eric Simon en la Universidad de Nueva York

Si Solomon Snyder había descubierto el receptor de los opiáceos por la vía de la farmacología, Eric Simon lo encaró desde el ángulo de la bioquímica. De todos los descubridores de dicho receptor, Simon era el único que había trabajado con los opiáceos antes de 1970. Tras obtener el doctorado en química orgánica, en 1958 se orientó hacia la bioquímica y aceptó un puesto como investigador en el Centro Médico de la Universidad de Nueva York. Fue contratado por Lewis Thomas, por ese entonces director del Departamento de Medicina; tratábase de un médico que posteriormente dirigiría el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y llegaría a ser destacado ensayista en el campo de la ciencia y la medicina. Thomas se mostraba particularmente interesado en la investigación sobre la adicción a los narcóticos, y por ese entonces el municipio de Nueva York acababa de crear un Instituto de Investigación en Salud Pública que subvencionaría los sueldos de investigadores dedicados a temas elegidos en relación con problemas sociales. Thomas recuerda ese período como director de la comisión sobre drogadicción del instituto:

> La comisión se reunió varias veces durante el verano (de 1962), sólo para descubrir con cada encuentro que el problema de la heroína se complicaba cada vez más y hallar, asimismo, muy pocas aperturas para un verdadero trabajo de investigación. Ni siquiera estábamos seguros de que no fuese más un problema social que médico. Persuadí a Eric Simon, joven doctor en bioquímica... de que se interesara por

> la adicción a los opiáceos como problema bioquímico, y puse un laboratorio y una beca a su disposición. Para él, la apuesta era sumamente riesgosa: debía abandonar su actual línea de trabajo y encarar un problema nuevo, muy difícil de tratar. Pero lo acometió con bastante celo, y se dedicó a estudiarlo durante el curso de los siguientes veinte años.[153]

Para 1966, Simon aportó algunas pruebas de que un opiáceo (utilizó dihidromorfina) podía ligarse con algún tipo de receptor en el cerebro, pero nunca quedó en claro si el ligamiento era estereoespecífico.[154] Tal como ocurrió con Pert y Snyder en Baltimore, el trabajo de Goldstein en 1971 galvanizó a Simon, impulsándolo a volver a atacar con fuerza el problema del receptor. "Nos sentimos estimulados para realizar mayores esfuerzos", dijo Simon. "Todo ese tiempo habíamos estado muy cerca de lograrlo, pero nunca llegábamos."[155]

Desde el punto de vista de Simon, el paso más importante era un cambio en la manera de conceptualizar, hasta entonces, la índole de un receptor de opiáceos. Goldstein había pronosticado que el receptor sería "flojo", o sea que se pensaba que los opiáceos entraban al receptor pero podían ser expulsados fácilmente por cualquier perturbación, aun relativamente menor, en la solución. Pero resultó ser precisamente lo opuesto: el receptor de opiáceos es muy ajustado, de manera que las moléculas que entran en él pueden resistir fuertes perturbaciones. Esta distinción es crucial, porque Goldstein, en un esfuerzo por impedir que los receptores perdieran al opiáceo, tuvo cuidado de no lavar al homogenado antes de efectuar la prueba de dextrorfán-levorfanol. Una consecuencia de esa decisión fue mantener tan alto el nivel de "ruido", o sea, el volumen de datos

---

[153] L. Thomas: *The youngest science: Notes of a medicine-watcher,* Nueva York, Viking, 1983, págs. 146-147.

[154] E. J. Simon y D. Von Praag: "Studies on the intracellular distribution and tissue binding of dihydromorphine-7,8-^{3}H in the rat", *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 122,1966, págs. 6-11.

[155] E. J. Simon, entrevista grabada por el autor, Nueva York, 19 de mayo de 1981.

extraños, que los ensayos destinados a determinar la estereoespecificidad nunca pudieron funcionar; a decir verdad, estaban de entrada condenados al fracaso. Si el receptor era muy ajustado, podrían efectuarse repetidos lavados, las moléculas de los opiáceos seguirían en el interior de los receptores, y se podría disminuir el nivel de ruido. Con un bajo nivel de ruido en el homogenado, podrían distinguirse los conteos de titilación tras mezclar levorfanol frío en una muestra y dextrorfán frío en otra, así como en un buen aparato de radio se puede distinguir entre dos estaciones cercanas en frecuencia. La idea de "flojedad" también llevó a otra modificación. El opiáceo que Simon decidió tornar radiactivo y emplear en el ligamiento del receptor era el más potente conocido hasta entonces, etorfina. Era evidente que si el receptor era flojo, y debían hacerse varios lavados, por lo menos una molécula extremadamente poderosa, como la etorfina, podría "quedar prendida" dentro de aquél. Cuando Simon y un estudiante de posgrado doctoral, Jack Hiller, realizaron el experimento en 1972, salió perfectamente bien. Al igual que en los descubrimientos de Pert y Snyder, la estereoespecificidad quedó claramente demostrada. Simon utilizó etorfina, agonista de los opiáceos, para que se ligara en el receptor, en tanto que Pert y Snyder utilizaron naloxona, antagonista de los opiáceos; pero sus métodos eran notablemente similares. Simon y Hiller se vieron influidos por el tema de los receptores "ajustados", en tanto que Pert y Snyder lo fueron por Cuatrecasas y sus experimentos con receptores en el páncreas. No obstante, ambos laboratorios llegaron al mismo resultado prácticamente al mismo tiempo. Cuando esos resultados se dieron a conocer públicamente, a los dos laboratorios citados se les unió un tercero, el de Uppsala, Suecia, dirigido por un hombre que ni Simon ni Snyder habían conocido personalmente y cuya reputación, hasta 1972-73, se había cimentado en un campo de investigación totalmente distinto.[156]

[156] C. B. Pert y S. H. Snyder, "Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue", *Science* 179,1973, págs. 1011-1014.
E. J. Simon, J. M. Hiller e I. Edelman: "Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [^{3}H]-etorphine to rat brain homogenate", *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 70, 1973, págs. 1974-1979.

Ears Terenius en Uppsala, Suecia

La influencia primordial detrás del enfoque que dio Lars Terenius al problema del receptor de opiáceos estaba en su labor previa con las hormonas. Terenius había sido uno de los pioneros en el desarrollo de técnicas bioquímicas para estudiar los receptores de hormonas esferoides y los efectos de esas hormonas sobre el crecimiento de tumores y la fertilidad. A pesar de destacarse tanto en su propio campo, sin embargo, el investigador sueco se encontraba alejado, desde el punto de vista físico y académico, de los demás investigadores que por ese entonces trabajaban en el campo de los opiáceos. El mismo recuerda:

> Empecé alrededor de 1970, con lo que inicialmente iba a ser un proyecto colateral... Los esteroides estrogénicos y sus congéneres conforman un grupo muy heterogéneo de compuestos que comparten un receptor (aparentemente uno solo). A mí se me ocurrió que algo similar podía ocurrir con el grupo de los opiáceos. Esto nos da algunas ventajas, al poder definir a los receptores por medios opiáceos químicos... Asimismo, cuando investigué la bibliografía pertinente, descubrí que la farmacología de los opiáceos realmente no había avanzado mucho en el curso de los últimos veinte años, y las explicaciones bioquímicas (mecanicistas) eran sumamente amhiguas.[157]

Su triunfo, al poder identificar el receptor de los opiáceos, se produjo sin siquiera estar al tanto de las investigaciones norteamericanas que por ese entonces estaban en marcha.

> No tenía ninguna relación personal con Snyder, aunque lo había conocido, ni sabía que él (o Pert, más bien) o Simon estuviesen trabajando en el problema. Por hallarme en Suecia, podía trabajar aisladamente, [sin conciencia] de ninguna carrera. Me enteré del trabajo de Pert y Snyder una vez publicado el mío. No había ningún motivo para sentirme decepcionado.[158]

L. Terenius; "Characteristics of the receptor for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain", *Acta Pharmacologica et Toxicolpgica* 32, 1973, págs. 377-384.

[157] L. Terenius: comunicación personal, 16 de setiembre de 1985.

[158] *Ibid*.

Realidad y percepción: el tema de la prioridad

Si los hechos que condujeron a la primavera de 1973 podían considerarse como una carrera, se trataba de una carrera contra el reloj y contra uno mismo, más que contra un rival. El trabajo de Goldstein dio el puntapié inicial, exhortó a triunfar allí donde él había fracasado, pero el que recogiera el guante no sabría si otros podían hacerlo también. Todavía no se habían tendido líneas de comunicación. En el curso de un año, el elenco de investigadores en esta historia de los opiáceos tomaría plena conciencia de quiénes eran los competidores; pero en el verano y otoño de 1972 cada uno de ellos se sentía solo. Es muy probable que Snyder supiera que Simon estaba trabajando en el problema del receptor de los opiáceos. Simon había visitado el laboratorio de Snyder en Baltimore, y Simon mismo anteriormente había publicado algún trabajo sobre el ligamiento de receptores. Pero no había razón para creer que Snyder estuviera realizando investigaciones en ese mismo campo, pues su reputación se había cimentado sobre la base de su investigación en el terreno de las anfetaminas. Y nadie recuerda para nada haber oído hablar de Terenius.

Extraño camino histórico con tres bifurcaciones, en que se llevaron a cabo experimentos de importancia crucial en tres laboratorios totalmente independientes el uno del otro. Tal es la realidad. A veces, sin embargo, es fácil ver en Snyder al pionero, por delante de los otros. En el artículo titulado "Receptores de opiáceos internos", reseña escrita por Snyder para *Scientific American* en marzo de 1977, donde se analizan los experimentos de Pert y Snyder junto con los hechos inmediatamente posteriores, ni siquiera se menciona el nombre de Eric Simon o el de Lars Terenius.[159] Se trata de una flagrante omisión que ha disgustado a muchos especialistas, puesto que no se trata de un ejemplo trivial. *Scientific American* suele citarse como fuente definitiva entre la comunidad científica, fuera de

[159] S. H. Snyder "Opiate receptors and internal opiates", *Scientific American* 236, 3, 1977, págs. 44-56.

campos de especialización específicos, y son frecuentes sus reimpresiones para cursos universitarios. El artículo, por lo tanto, pareció dejar establecida una prioridad (o más bien, exclusividad), respecto del descubrimiento, que carecía totalmente de bases.

Ha quedado en claro que para setiembre de 1972 el ligamiento estereoespecífico había sido confirmado tanto en el laboratorio de Simon en Nueva York como en el de Snyder en Baltimore. Simon fue invitado a dar una importante conferencia sobre la investigación en receptores de opiáceos, en un simposio especial del congreso anual de la Sociedad Norteamericana de Farmacología y Terapéutica Experimental que tendría lugar el siguiente mes de abril. Se consideró que era una buena oportunidad para presentar sus descubrimientos y, puesto que los simposios de este tipo suelen reseñarse por escrito en fecha posterior, la presentación se anticipó al momento apropiado para efectuar la declaración inicial de que el receptor finalmente había sido encontrado. En diciembre, Simon habría sido llamado por el organizador del simposio, quien le informó que se había recibido un llamado del director del Departamento de Farmacología en Johns Hopkins para comunicar que Solomon Snyder acaba de efectuar algunos descubrimientos. Se le preguntó a Simon si podía ceder parte del tiempo que se le había asignado de modo que Snyder también pudiera hablar. Simon asintió, sin estar al tanto de que el trabajo de Pert y Snyder que sería publicado en *Science* el mes de marzo ya había sido presentado a la revista el 1º de diciembre. Cuando finalmente dio a conocer sus descubrimientos el 18 de abril de 1973, hacía ya cerca de cinco semanas que había sido publicado el trabajo de Pert y Snyder. Simon se apresuró a dejar sentado su aporte por escrito, y publicarlo. El 19 de abril, un día después del simposio, el inmunoquímico Michael Heidelberger transmitió los datos de Simon a la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU., y la versión escrita (junto con Jack Hiller e Irit Edelman como coautores) salió publicada en los *Proceedings of the National Academy of Sciences* en julio. Desde el punto de vista de las fechas de publicación, podría haberse interpretado que Simon simplemente estaba confirmando por otros medios lo que Pert

y Snyder habían descubierto anteriormente, en 1973. Pero el problema realmente no habría existido si supuestamente Snyder no hubiera insistido durante un tiempo en atribuir a su laboratorio el descubrimiento inicial, para referirse al laboratorio de Nueva York (y el de Uppsala) como si hubieran hecho aportes subsiguientes, más que simultáneos. La versión de la historia sobre la investigación de los opiáceos publicada en *Scientific American*, que Snyder escribió en 1977, sólo consiguió empeorar las cosas.

En lo que atañe a prioridades del lado norteamericano, vale la pena destacar que, irónicamente el trabajo de Terenius sobre el receptor de los opiáceos fue presentado para su publicación el 6 de noviembre de 1972, y aceptado el 8 de noviembre. Por lo tanto, Terenius fue quien, técnicamente llegó primero. Su "error", no obstante, residió en el hecho de que presentó el trabajo a una publicación relativamente oscura, *Acta Pharmacologica et Toxicologies*, publicada en Dinamarca. De haberse publicado en una revista de muy amplia circulación, como *Sciences* o *Nature*, seguramente su repercusión se habría hecho sentir de inmediato.

Si bien los meses de 1972 y 1973 fueron febriles para los principales protagonistas en la investigación sobre opiáceos, esa intensidad era típica del modo en que actúa la ciencia cuando de pronto se abre un nuevo campo. Fueron, también, días que revelaron el lado humano de la ciencia moderna. Los científicos, se ha dicho, "tienen los mismos defectos que cualquiera, potenciados a veces por la atmósfera de invernadero en que se desarrolla la competencia científica... Pero también hay en ellos una suerte de callado alborozo, un sutil goce por la existencia".[160] Y el descubrimiento del receptor de los opiáceos, por importante que fuese, sólo representó un primer paso. De ello se infería, obviamente, que en el cerebro había algo capaz de introducirse en esos receptores. Bastaba encontrar ese algo.

Otra carrera estaba en marcha.

[160] G. Epps: "The relentless quest of Candace Pert", *LI Magazine, Newsday* 6, enero de 1980, pág. 42.

V. DÍAS DE DESCUBRIMIENTO: 1973-1979

¿Resulta significativo que el descubrimiento de las encefalinas haya sido efectuado por un equipo de jóvenes y maduros científicos? La combinación de entusiasmo y experiencia ha sido de gran importancia.

HANS KOSTERLITZ,
Reflexión dirigida hacia actuales y futuros investigadores durante la ceremonia de plantar una camelia en los jardines del Hospital Chikusuikai, cerca de Kurume, Japón, 1981

Creo que muy rara vez tiene un científico el privilegio de contemplar el nacimiento de una nueva era... en su campo, era como esperar que saliera el sol, y repentinamente así ocurre. Era la sensación. Sabíamos que estaba allí. Sabíamos que era importante, pero nadie llegaba a apresarlo, y entonces, de pronto, lo teníamos ahí en la falda, y recuerdo haber pensado: nunca voy a olvidar estos días porque tal vez nunca vuelva a vivir nada así.

HUDA AKIL,
The Keys of Paradise,
de la serie de televisión "Nova", 1979

Para el verano de 1973 la idea de los receptores de opiáceos en el cerebro había dejado de ser una hipótesis para convertirse en realidad. Representaba todo un hito, aunque lo que quedaba por delante era aún mucho más importante. El siguiente paso, evidentemente, consistía en identificar la sustancia química que penetraba en esos receptores. Nadie podía dudar ahora ni por un momento que el cerebro producía una sustancia del tipo de los opiáceos. ¿Por qué, si no, la presencia de receptores? Era absurdo pensar siquiera que podría haber alguna conveniencia evolutiva en el hecho de poseer receptores que esperasen pacientemente hasta que el zumo de la amapola del opio fuese a llenarlos.

Por otra parte, en el campo de la investigación neurocientífica hubo quienes de ninguna manera se mostraron sorprendidos, en 1973, con el descubrimiento de los receptores opiáceos.[161] Para ellos, *debía* existir un sistema bioquímico dentro del cerebro que imitara la acción de la morfina. A partir de los experimentos que estaban realizando, y otros datos recogidos con total independencia de la investigación en el campo de los receptores, veían que no había otra alternativa lógica. En esos laboratorios, las simientes de ese modo de pensar habían sido planteadas mucho antes de siquiera hacerse intento alguno por descubrir un receptor de opiáceos. Uno de esos laboratorios era el dirigido por el fisio-psicólogo John C. Liebeskind, en UCLA.

El grupo de Liebeskind en UCLA

En 1969 David Reynolds, en el Centro de Investigación Ames, de la NASA, en Mountain View, California, publicó los resultados de un efecto experimental tan sorprendente como desconcertante.[162] Estimulando eléctricamente la materia gris periacueductal (PAG) (área que rodea el acueducto cerebral) en el mesencéfalo de varias ratas, Reynolds pudo producir una significativa merma en las respuestas al dolor. Tan grande fue el efecto analgésico, que Reynolds pudo practicar cirugía abdominal a esas ratas durante la estimulación del cerebro, sin necesidad de administrar ninguna anestesia química. Al detenerse la estimulación cerebral, volvieron a producirse las reacciones normales a los estímulos dolorosos.

Nunca la estimulación de ninguna otra región del cerebro había producido este tipo de analgesia. Sin embargo, desde una década y media atrás se sabía que la conducta motivada podía guiarse mediante la estimulación eléctrica del cerebro. En

[161] J. C. Liebeskind, entrevista grabada por el autor, Nueva York, 1 de mayo de 1985.

[162] D. V. Reynolds, "Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation", *Science* 164,1969, págs. 444-445.

1954, James Olds y Peter Milner, que por ese entonces trabajaban en la McGill University de Montreal, habían descubierto en el cerebro de las ratas ciertas áreas que, al ser estimuladas eléctricamente, parecían producir un auténtico refuerzo.[163] En un posterior estudio, Olds señaló que las ratas presionaban palancas, a veces a un ritmo de cinco mil veces por hora, con el fin de recibir esta estimulación.[164] Nunca llegaremos a saber qué experimentaban las ratas en el curso de la estimulación, mas entre los investigadores cundía la certeza de que cuando las ratas autoestimulaban esas regiones del cerebro, sentían "placer". Con o sin la aprobación del autor, el artículo del *Scientific American* escrito por Olds en 1956 se tituló "Centros de placer en el cerebro.".[165] Durante toda la década de 1950 y la de 1960, el "Efecto Olds" fue reproducido y extendido a una amplia gama de especies (incluida la humana); se trazaron mapas detallados de las zonas positivas (recompensa) y negativas (castigo) del cerebro.[166] ¿El fenómeno de autoestimulación podía relacionarse con el efecto que Reynolds había descubierto?

Cuando el descubrimiento de Reynolds se hizo público, David Mayer era estudiante de posgrado en el laboratorio de John Liebeskind en la UCLA, adonde había llegado en 1966. Meyer se propuso reproducir el efecto Reynolds y determinar de qué manera se encuadraba dentro de la bibliografía sobre autoestimulación, que para 1969 era sumamente amplia. Al principio sus ensayos se malograron, y parecía que el fenómeno de analgesia podría no ser genuino. Mayer lo relataría luego de la si-

---

[163] J. Olds y P. M. Milner "Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain", *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 47, 1954, págs. 419-427.

[164] J. Olds: "Self-stimulation of the brain", *Science*, 27, 1958, págs. 315-324.

[165] J. Olds: "Pleasure centers in the brain". *Scientific American* 193, 4, 1956, págs. 105-116.

[166] J. Olds: "The central nervous system and the reinforcement of behavior", *American psychologist* 24, 1969, págs. 114-132.
—Comentario, en *Brain stimulation and motivation*. E. S. Valenstein, comp., Glenview, Illinois, Scott, Foresman, 1973, págs. 81-99.

guiente manera: "Habíamos llegado al punto en que no podíamos creer en él [Reynolds] lo hubiese conseguido. Nos llevó un buen tiempo poder coincidir con él".[167]

Con el tiempo se dio con el procedimiento adecuado y el lugar correcto para colocar los electrodos, y finalmente se alcanzó un efecto analgésico reiterado. Al producirse la estimulación, las descargas eléctricas en la cola del animal no provocaban ninguna señal de dolor en esa región. Al colocarse las ratas en agua helada, situación normalmente penosa para cualquier animal, no hubo señales de incomodidad. "Un animal", diría luego el informe publicado en *Science* "...ingirió alimento peleteado durante más de cinco minutos parado sobre sus patas traseras en una cubeta poco profunda llena de agua helada. Aproximadamente treinta segundos después de detenerse la estimulación del cerebro, el animal dejó caer el alimento de golpe y saltó afuera de la cubeta".[168]

Evidentemente, la posibilidad de que pudiera aliviarse el dolor por medio de la estimulación de ciertos puntos del cerebro en vez de administrarse drogas adictivas como la morfina, era de gran importancia para las personas que sufrían de dolores crónicos. Mientras tanto, sin embargo, el gran interrogante teórico que se planteaba era el de por qué se producía el efecto en primer lugar. ¿De qué modo podía la estimulación eléctrica detener el dolor?

Entre los más importantes fisiólogos dedicados a la investigación del dolor hacia fines de la década de 1960 había consenso en el sentido de que la morfina actuaba en el cerebro de manera muy parecida a la de un anestésico local como la novocaína sobre un nervio periférico: deteniendo la transmisión de impulsos nerviosos.[169] Desde este punto de vista, la estimulación eléctrica podía interpretarse simplemente como una suerte.de "estática" no específica introducida en el sistema,

[167] D. J. Mayer, entrevista grabada por el autor, Nueva York, 1 de mayo de 1985.

[168] D. J. Mayer y otros, "Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat", Science 174, 1971, págs. 1351-1354. Cita en pág. 1352.

[169] Mayer, entrevista, 1985.

obstruyendo la transmisión de señales de dolor. Pero Mayer lo interpretó de otra manera. A su entender, la estimulación eléctrica no detenía la acción de un neurotransmisor: permitía que actuara otro. La estimulación activaba un sistema neural que funcionaba normalmente en la obstrucción del dolor. Se creaba así un sistema de *analgesia natural.*

La idea se apartaba totalmente de lo común. Liebeskind recuerda su reacción inicial: "Me puse a ver [si había] alguna falla en este argumento. No necesariamente tenía que creerlo. Me di cuenta de su importancia, pero no podía aceptarlo, porque me pareció una teoría demasiado extrema: alguien sería quemado por ella".[170] La hipótesis de Mayer, sin embargo, pronto se convirtió en explicación oficial del grupo de investigación de Liebeskind. Tras destruir el área PAG en cerebros de ratas sin descubrir ningún efecto analgésico, se convencieron de que ya no podía defenderse la idea de obstrucción.[171] Podía ahora trazarse un cuidadoso paralelo entre las propiedades de lo que llegó a conocerse como analgesia producida por la morfina. Tal vez la estimulación eléctrica, argumentaban, activaba un factor (¿sustancia?) del tipo de la morfina en el cerebro. Imposible, al parecer, abandonar la idea de que la analgesia, como bloqueo del dolor, no era un proceso pasivo sino activo del cerebro.

Otra estudiante del grupo de Liebeskind, Huda Akil, procuró indagar en los aspectos farmacológicos de la analgesia producida por estimulación para su tesis, así como Mayer había dejado establecido el fenómeno básico. Si SPA actuaba como la morfina (si había implicado un factor morfina), ¿se produciría una tolerancia a SPA con la repetición, así como hay una tolerancia para con las dosis repetidas de morfina? Si los efectos de la morfina podían ser revertidos por drogas antagonistas de los opiáceos, como por ejemplo la naloxona, ¿podían estas mismas drogas revertir los efectos SPA?

---

[170] Liebeskind, entrevista, 1985.

[171] J. M. Liebman, D. J. Mayer y J. C. Liebeskind: "Mesencephalic central grey lesions and fear-raotivated behavior in rats", *Brain Research* 23, 1970, págs. 353-370.

La decisión de Akil, de utilizar la naloxona en un intento por revertir los efectos de SPA, es un interesante ejemplo del modo en que una decisión podría ser absolutamente lógica desde un punto de vista y totalmente ilógica desde otro. Si tanto la morfina como la SPA activamente desencadenaban un sistema común de analgesia, la naloxona por cierto debería revertir los procesos de ambas. Sin embargo, entre los farmacólogos de ese entonces era sabido que la naloxona no producía efectos de conducta significativos en animales normales. Simplemente, revertía los efectos de la morfina. Por lo tanto, desde el punto de vista estricto de la conducta, no tendría sentido, al parecer, ensayar el efecto de la naloxona sobre el fenómeno SPA. No obstante, realmente funcionaba: se daba una reversión, si no completa por lo menos parcial, de SPA por medio de la naloxona.[172] Y aunque ya había hipótesis sobre la posibilidad de una reversión de la naloxona, el éxito del experimento tomó a Akil por sorpresa: "Me pareció increíble", diría luego, "de modo que experimenté con otro animal, y otro, y otro más, y terminé realizando todo el estudio esa misma noche, experimentando siempre con un animal más. Me sentía muy entusiasmada y, a la vez, seguía pensando siempre que tal vez podía haber otra explicación. Mis sentimientos se confundían, pero me sentí muy feliz."[173]

A comienzos de 1972, durante una licencia en París, Liebeskind publicó por primera vez (con Akil y Mayer) el descubrimiento de que la naloxona revertía parcialmente los efectos del SPA.[174] Se trataba de un paso crucial en toda la secuencia de acontecimientos que llevaría al descubrimiento de las endorfinas. En la medida en que la naloxona podía revertir el proceso, por fuerza tenía que estar implicado un factor del tipo de

[172] H. Akil, D. J. Mayer y J. C. Liebeskind: "Comparaison chez le rat entre l'analgesie induite par stimulation de la substance grise periaqueductale et l'analgesie morphinique", *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1972, págs. 3603-3605.

[173] H. Akil, transcripción de *The Keys of Paradise*, serie "Nova", WGBH Educational Foundation, Boston, 1979.

[174] Akil y otros: "Comparaison".

la morfina. Cuando Akil presentó sus datos en un encuentro realizado posteriormente en San Francisco, en la primavera de 1972, una persona, entre el público, inmediatamente advirtió las implicaciones de todo ello. Hans Kostcrlitz, que sería luego uno de los descubridores de la sustancia que Akil estaba revirtiendo por medio de la naloxona, se levantó para plantear la pregunta fundamental: "¿Está buscando ese factor?".[175] Aparentemente, en ese momento estaba convencido de que existía un factor o sustancia del tipo de la morfina, y de que el grupo de Liebeskind, en la UCLA, era el que lo había identificado. Pronto quedó en claro, no obstante, que *no* se había hecho ninguna identificación, ni por parte del grupo de Liebeskind ni de ningún otro. Aun así, para ellos era evidente que los datos de la investigación neurocientífica rápidamente convergían en dirección al descubrimiento crítico. Pasaría menos de un año antes de identificarse el receptor de opiáceos. El trabajo de Goldstein sobre la estrategia del ligamiento estereoespecífico para descubrir el receptor de opiáceos ya se había dado a conocer, y la pista era seguida por partes interesadas en por lo menos tres laboratorios en el mundo. A Kosterlitz le pareció que, si había de descubrirse un factor análogo en el cerebro, más le valía actuar de prisa.

Los hombres de Aberdeen

Hans Kosterlitz, por la época del encuentro en San Francisco donde Akil había presentado sus datos, tenía casi sesenta y nueve años y se acercaba a la edad de jubilarse como director del Departamento de Farmacología en la Universidad de Aberdeen, institución de Escocia a la que había estado asociado durante casi cuarenta años.[176] Su interés por la morfina tenía sus

[175] H. Akil, entrevista grabada por el autor, Nueva York, 1 de mayo de 1985.

[176] H. W. Kosterlitz: "The best laid Schemes o' mice an' men gang aft a-gley", *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 19, 1979, págs. 1-2. (El título tiene su origen en un poema de Robert Burns, que puede traducirse aproximadamente como: "Los planes mejor trazados de ratones y hombres suelen salir mal".).

raíces en experimentos sobre la respuesta de secciones aisladas de tejido del íleon (parte inferior del intestino delgado) en el conejillo de Indias. Había descubierto que las contracciones reflejas del íleon ante la estimulación eléctrica podían calibrarse de cerca, y que la morfina (así como otros opiáceos) inhibía dichas contracciones de manera selectiva. Se trataba, esencialmente, de un efecto observado por primera vez por un fisiólogo llamado Trendelburg en 1917.[177] En manos de Kosterlitz, empero, la inhibición de las contracciones del íleon en el conejillo de Indias se convirtió en poderosa herramienta para medir la potencia de una amplia gama de sustancias opiáceas. (Cuanto mayor la potencia de determinado opiáceo, mayor la inhibición de las contracciones del íleon.) En 1962, en respuesta al cuestionamiento de un farmacólogo norteamericano que se había mostrado escéptico acerca de la utilidad de los ensayos con el íleon en la investigación de los opiáceos, Kosterlitz logró identificar una serie de sustancias químicas enteramente sobre la base de los efectos observados sobre los tejidos del íleon. Este ensayo, totalmente satisfactorio, constituyó un triunfo para Kosterlitz y sus experimentos con el íleon.[178] Entre manos tenía una entidad anatómica clave para probar cualquier nueva sustancia del tipo de los opiáceos que eventualmente apareciera en su camino. Los dos criterios aplicados consistirían en inhibir las contracciones, y ver luego revertida la inhibición por la naloxona, antagonista pura de la morfina. De resultas de su exhaustiva experimentación con las propiedades de este preparado del íleon, Kosterlitz se hallaba en situación ideal para investigar y seleccionar los innumerables candidatos a la condición de factor análogo a la morfina en el cerebro. De acuerdo

A. T. McKnight, H.W. Kosterlitz: "A thumbnail sketch", en *Opioids: Past, Present and Future*, J. Hughes y otros, comps., Londres, Taylor & Francis, 1984, págs. x-xii.

[177] Kosterlitz: "Best laid schemes".

[178] E. A. Gyang, H. W. Kosterlitz y G. M. Lees: "The inhibition of autonomic neuro-effector transmission by morphine-like drugs and its use as a screening test for narcotic analgesic drugs", *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimented Pathologie und Pharmakalogie* 248, 1964, págs. 231-246.

con sus colegas, la posibilidad ya se venía debatiendo desde 1966.[179]

A menos de un año de "jubilarse", Kosterlitz estaba decidido a proseguir sus trabajos con la morfina en un futuro que le permitiera ver los frutos de sus conjeturas a través de los años. Con fondos de la Universidad de Aberdeen y el Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas de EE.UU., Kosterlitz se dispuso a establecer una nueva organización con fines de investigación que enfocara la búsqueda de esta sustancia química que actuaba como la morfina. Para el ataque final del problema, tal como Kosterlitz lo visualizaba en 1972, elegiría el mejor de los colaboradores y, juntos, descubrirían ese opiáceo del cerebro que con cada día que pasaba se volvía cada vez menos hipotético. El colaborador que eligió era John Hughes, profesor de farmacología en Aberdeen, de treinta años. Según recuerda Hughes, los planes para el emprendimiento conjunto se iniciaron a bordo de un vuelo por British Airways desde Londres a Bucarest, Rumania, donde ambos iban a dictar conferencias en un seminario internacional sobre la investigación cerebral.[180] A comienzos de 1972, Hughes y Kosterlitz habían colaborado ya en un trabajo que demostraba que el conducto deferente del ratón, trozo de músculo en forma tubular que lleva espermatozoides de los testículos a la uretra, tenía también alta capacidad de reacción ante la morfina. Al igual que las contracciones del íleon, las contracciones del conducto deferente podían ser inhibidas por la morfina y otros opiáceos.[181] Se trataría de un par perfecto: Kosterlitz con sus ensayos con el íleon y el conducto deferente para verificar las sustancias opiáceas, y Hughes con sus experimentaciones bioquímicas extrayendo sustancias químicas del cerebro de animales. En octubre de 1973, a los se-

[179] G. M. Lees: "Introduction", en *Opioids,* págs. 1-8.

[180] J. Hughes: "Reflections on opioid peptides", en *Opioids,* págs. 9-19.

[181] G. Henderson, J. Hughes and H. W. Kosterlitz: "A new example of a morphine-sensitive neuroeffector junction: Adrenergic transmission in the mouse vas deferens", *British Journal of Pharmacology* 46, 1972, págs. 764-766.

tenta años, Kosterlitz inauguró la Unidad de Investigación sobre Drogas Adictivas en el Marischal College, Universidad de Aberdeen, con Hughes como su segundo.

Desde un comienzo, las disposiciones tomadas para acomodar a dicha unidad resultaron pintorescas, pero distaban de acercarse a las ideales. El laboratorio fue instalado en un antiguo castillo neogótico de granito gris en el centro de Aberdeen. Con techos altísimos y un sistema eléctrico en estado ruinoso, que databa de comienzos de siglo, el escenario, según recordaría luego Hughes, era digno de una toma de *Frankenstein.* Y a ello se sumaba la macabra tarea de tener que obtener la materia cerebral necesaria para su purificación. Hughes necesitaba unos treinta cerebros por día, obtenidos del matadero local.[182] Al principio, él mismo tenía que extraer el cerebro del cráneo de cada animal, trabajando con una sierra para cortar metal. "A los pocos días me enteré de que con una botella de whisky por semana podría comprar el derecho de hacer cortar limpiamente en dos las cabezas con la sierra en cadena, al pasar los aspectos más horripilantes de la disección", declararía posteriormente. Aparentemente, durante las primeras horas de la mañana pocos ciudadanos de Aberdeen se sentían molestos viendo a un hombre con treinta cerebros de cerdo congelados en la parte de atrás de su bicicleta.[183]

A pesar del lugar físico donde trabajaba, para noviembre de 1973 Hughes había logrado efectuar una purificación parcial de un material del cerebro que, al aplicarse a un tejido del vaso deferente, inhibía las contracciones del mismo modo que la morfina.[184] El hecho de haberlo logrado cuando otros (incluido Avram Goldstein) habían fracasado, no pareció sorprender a

182 En los trabajos de bioensayo suele necesitarse una enorme cantidad de materia prima. El bioquímico Roger Guillemin tuvo necesidad de 250 mil cerebros de oveja, recién traídos del matadero, para aislar cerca de un diezmilésimo de onza de hormona hipotalámica, de modo de poder efectuarse una identificación. En el curso de tres años se necesitaron entre dos y cinco millones de hipotálamos para esta investigación [H. F. Judson: *Search for Solutions*, Nueva York, Holtz, Rinehart & Winston, 1980, pág. 99.]

183 Hughes: "Reflections", pág. 11.

184 *Ibid.*

quienes estaban al tanto de las complejidades de la búsqueda de un factor morfina. En tanto que Goldstein para entonces había formulado un modelo hipotético de sustancia química que poseyera las propiedades necesarias para ingresar en el recién descubierto receptor de opiáceos, Hughes había proseguido su investigación sin ningún modelo como guía. "Lo que singularizaba a Hughes y Kosterlitz", señalaría posteriormente Huda Akil, "era el hecho de no tener ninguna idea preconcebida sobre ese factor... Lo buscaban independientemente de su forma o su naturaleza, a diferencia de Avram [Goldstein], que procedía casi con demasiada lógica al respecto: tan lógico que dejaba de ser biológico".[185]

Para marzo de 1974, en un seminario internacional sobre investigación farmacológica realizado en Cocoyoc, México, Hughes y Kosterlitz contaron a sus colegas, entusiasmados, qué progresos habían alcanzado.[186] La presentación formal fue realizada en mayo siguiente, en un congreso sobre investigación neurocientífica realizado en Washington.[187] En él, también Terenius, de Suecia, informó que junto con Agneta Wahlström había descubierto un "factor análogo a la morfina" que parecía similar al extracto descubierto en Aberdeen.[188] En principio, la sustancia parecía ser un péptido (simple cadena de aminoácidos), en vez de una molécula con una estructura más compleja.

Comenzaban así a vislumbrarse las primeras luces del descubrimiento, pero como las apuestas eran demasiado altas en todos los casos, la atmósfera de encuentro de Boston fue, según

[185] Akil, entrevista, 1985.

[186] C. Pert, entrevista grabada por el autor. Cincinnati, 9 de noviembre de 1980.

[187] J. Hughes: "Search for the endogenous ligand for the opiate receptor", en *Opiates receptor mechanisms (NRP workshop Session, May 1974): Neurosciences Research Program Bulletin*, vol. 13, S. H. Snyder y S. Matthysse, comps., Cambridge, Massachusetts, MIT Press, 1977, págs. 55-58.

[188] L. Terenius: "Narcotic receptors in guinen pig ileum and rat brain", en *Opiate receptor mechanisms*, págs. 39-42.
L. Terenius y A. Wahlstrom: "Inhibitors) of narcotic receptor binding in brain abstracts and cerebrospinal fluid", *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 35, suplemento 1, 1974, pág. 55, sumario.

comentarios, más tensa que jubilosa.[189] Además, como en todo juego donde las apuestas son elevadas, los jugadores deseaban obtener más información sin divulgar sus propias posiciones. La meta del descubrimiento final estaba tan cercana que la victoria fácilmente podía inclinarse en dirección a una serie de participantes.

Avram Goldstein recuerda las sensaciones experimentadas durante ese encuentro. "Significaba que nos llevaban la delantera en esa carrera, y la ciencia precisamente es eso: una carrera. Se trabaja en colaboración, pero también se compite, probablemente en mayor medida porque por naturaleza los científicos son competitivos. Como no reciben mayor recompensa económica por lo que hacen, buscan las recompensas del ego."[190]

Cerca de un año después, en un encuentro celebrado en Airlie, Virginia, en junio de 1975, Hughes y Kosterlitz anunciaron que habían logrado identificar los aminoácidos en el péptido similar a la morfina que habían estado estudiando desde el año anterior, aunque todavía debía desentrañarse la real *secuencia* de aminoácidos.[191] Un mes antes, el 2 de mayo, Hughes había publicado los datos esenciales del descubrimiento de Aberdeen en la revista *Brain Research,* en un artículo originariamente presentado en diciembre anterior.[192] Para el mes de junio, Terenius y Wahlström habían publicado otro artículo sobre su "factor análogo a la morfina" en muestras de líquidos cerebroespinal humano, y el grupo de Snyder había publicado su descubrimiento de una sustancia similar en extractos de cerebro de ternero, conejo y rata.[193]

---

[189] Akil, entrevista, 1985.

[190] B. Villet: "Opiates of the mind", *Atlantic Monthly*, junio de 1978, págs. 82-89. Cita en pág. 86.

[191] Akil, entrevista, 1985.

[192] H. Hughes: "Isolation of endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine", *Brain Research* 88, 1975, págs. 295-308.

[193] L. Terenius y A. Wahlström: "Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF", *Life Sciences* 16, 1975, págs. 1759-1764.

El 18 de diciembre de 1975 se dio a publicidad el paso final en la revista *Nature*. El péptido que actuaba como la morfina en realidad tenía una longitud de cinco aminoácidos y poseía dos formas. Hughes y Kosterlitz tuvieron el privilegio de dar nombre a su descubrimiento, y eligieron el término "encefalina" (del griego *en kephale*, "en la cabeza").[194] Coherentes con su propio enfoque hasta el fin, no quisieron que el nombre implicara ninguna función preconcebida. Sin embargo, la encefalina realmente era un opiáceo endógeno., creado por el cerebro mismo. Inhibía las contracciones del íleon y del conducto deferente de la misma manera que la morfina, y también, al igual que la morfina, era totalmente revertida por la acción de la naloxona.

De haber triunfadores indiscutidos en la historia de la endorfina, lo serían Hughes y Kosterlitz, por su identificación definitiva de la encefalina. Lars Terenius había encontrado un factor similar a la morfina en 1974, tal como lo había hecho Solomon Snyder en 1975, pero no habían identificado su composición exacta. La carrera, esta vez, se ganó en Aberdeen.

¿Cuáles eran las dos encefalinas descubiertas por Hughes y Kosterlitz? Una de ellas era un pentapéptido con los cinco siguientes aminoácidos en secuencia: tirosina-glicina-glicina-fenilalamina-metionina (abreviados Tir-Gli-Gli-Fen-Met). Su denominación es metionina-encefalina o, sencillamente, met-encefalina. La otra forma tenía un quinto aminoácido diferente, leucina en vez de metionina, determinando la secuencia Tir-Gli-Gli-Fen-Leu. Este segundo tipo, entonces, fue denominado leucina-encefalina o, sencillamente, leu-encefalina. Cada forma era una molécula muy diminuta, idealmente conformada con sentido funcional como neurotransmisora. Después de Aberdeen, la siguiente serie de espectaculares descubrimientos se produciría de manera casi simultánea en San Francisco y Londres. Pronto se demostraría que la encefalina era una de entre las varias sustancias químicas que actuaban como la morfina en el cerebro.

---

[194] J. Hughes y otros: "Identification of two related pentapeptidcs from the brain with potent opiate agonist activity", *Nature* 258, 1975, págs. 577-579.

Los laboratorios de C. H. Li y Derek Smyth

Cuando Choh Hao ("C. H.") Li, director del Laboratorio de Investigación Hormonal de la Universidad de California, en San Francisco, descubrió en 1964 una nueva hormona péptida de noventa y un aminoácidos de longitud, a partir de experimentos sobre las glándulas pituitarias de la oveja, estaba siguiendo una estrategia más química que biológica.[195] Dicho de otro modo, en vez de partir de la idea de que en el organismo debe haber una sustancia química porque ya existe una función biológica conocida, Li extrajo y purificó una sustancia del tejido orgánico y luego procuró determinar cuál era su función biológica.[196]

Como un alpinista que escala una montaña, Li emprendió la tarea de aislar un compuesto o molécula simplemente porque "estaba allí".[197] Con este tipo de enfoque, sin embargo, inevitablemente se corría una serie de riesgos. Debería de pasar cierto lapso en que uno esencialmente contaba con "una hormona sin función", en espera de que los biólogos se percataran de su descubrimiento y lo encuadraran en el contexto de la existencia más allá de la probeta. Como la nueva hormona péptida descubierta por Li en 1964 pareció aumentar el movimiento de salida de las grasas (lípidos) del tejido grasoso en dirección al

---

[195] C. H. Li: "Lipotropin: A new active-peptide from pituitary glands", *Nature* 201, 1964, pág. 924.

[196] Anteriores logros hablan incluido la identificación de la estructura de las hormonas pituitarias ACTH y la hormona del crecimiento humano.
[C. H. Li, J. S. Dixon y D. Chung: "The structure of bovine corticotropin", *Journal of the American Chemical Society* 80,1958, pág. 2587.
C. H. Li: "The chemistry of human pituitary growth hormone", en *Growth hormone*, A. Pecile y E. E. Muller, comps., Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968, págs. 3-28].
Irónicamente, luego sería la función de la ACTH en el stress y la asociación de ACTH con la beta-endorfina lo que daría lugar a las teorías sobre cómo se interrelacionaba el stress y el funcionamiento de la endorfina.

[197] C. Kahn: "The man who discovered the happiness hormone". *Family Health*, diciembre de 1978, págs. 48-51.

hígado, donde eran metabolizadas, se la denomino beta-lipotropina.[198] Pero más allá de una vaga asociación con el metabolismo de las grasas, la beta-lipotropina yacía cual diamante en bruto en el laboratorio de Li, con una longitud de noventa y un aminoácidos pero con una función que sólo daba pie a las más vagas conjeturas. "Hay que tener fe en la ciencia. ¿Usted sabe qué es la fe? Hay que ser optimista", diría luego Li en tono enfático. "Yo *creo* en esta molécula. En 1967 escribí un artículo diciendo que algún día esta molécula sería muy importante."[199]

En 1972 el optimismo de Li acerca de la beta-lipotropina comenzó a dar réditos. Li le pidió a un estudiante iraquí que había trabajado en su laboratorio que le enviara algunas glándulas pituitarias de camello para efectuar su análisis. Reflexionó que, como los camellos eran animales de cuerpos duros y magros, que conservaban bien las grasas y se adaptaban muy bien a la vida en uno de los ambientes más inhóspitos del mundo, posiblemente sus niveles de beta-lipotropina fuesen particularmente elevados. Por fin llegó un paquete con unas doscientas pituitarias de camello, probablemente uno de los cargamentos más interesantes admitidos por la Aduana de Estados Unidos.[200] Cuando el material fue purificado, sin embargo, sólo se encontraron los últimos treinta y un aminoácidos (aminoácido sesenta y uno a noventa y uno) de beta-lipotropina. La función de este fragmento siguió siendo oscura hasta diciembre de 1975, cuando se publicó la secuencia de cinco aminoácidos de encefalina que había sido determinada por fin en Aberdeen.

Hughes y Kosterlitz enviaron pruebas de página del artículo de *Nature* a Goldstein, en Stanford, y en el laboratorio de Li los hechos avanzaron vertiginosamente.[201] "Recuerdo que Avram Goldstein me llamó en relación con las encefalinas", dijo

[198] Villet: "Opiates of the mind".

[199] Kahn: "Happiness hormone", pág. 48.

[200] *Ibid*.

[201] Kosterlitz: "Best laid schemes".

Li. "Me leyó las secuencias de aminoácidos por teléfono, y yo pensé: Sí, eso ya lo tengo en mi estante... Cuando Goldstein me llamó para decirme que la beta-lipotropina contenía las encefalinas, supe que mi materia de camello debía ser muy activa. Le dejé que la probara, y así era".[202] En verdad, el descubrimiento asombroso consistió en que la met-encefalina poseía los cinco primeros aminoácidos (números sesenta y uno a sesenta y cinco) del péptido de camello de Irak.[203] Por sugerencia de Eric Simon, del Centro Médico de la Universidad de Nueva York,[204] Li tomó el nombre genérico que Simon había creado para el creciente número de factores análogos a la morfina. Ese nuevo nombre era endorfina, contracción de "morfina endógena".[205]

Cuando Goldstein ensayó el fragmento del treinta y un aminoácido —que C. H. Li denominaría beta-endorfina— como analgésico, resultó ser hasta cien veces más eficaz que la morfina. Sin duda alguna, era segregado por la pituitaria anterior y podía ser medido en el torrente sanguíneo y el líquido cerebroespinal. Con el tiempo sería también identificado en el tejido cerebral.

Prácticamente al mismo tiempo, en Inglaterra la beta-endorfina era descubierta a raíz de una serie igualmente extraña de hechos coincidentes. Derek Smyth y sus colegas del Instituto Nacional de Investigación Médica de Londres habían estado trabajando en las hormonas pituitarias desde algún tiempo atrás. En 1974, habían separado varias porciones de la beta-

[202] Villet: "Opiates of the mind", pág. 86.

[203] Hughes y otros: "Pentapeptides".

[204] E. J. Simon: "History", en *Endorphins: Chemistry, physiology, pharmacology and clinical relevance*, J. B. Malik y R. M. S. Bell, comps., Nueva York, Merecí Dekker, 1982, págs. 1-9.

[205] En el curso de los últimos años, los investigadores en este campo dieron en preferir el término "péptidos opioides endógenos" para la categoría general de sustancias producidas en el organismo qué posee propiedades similares a los opiáceos. No obstante, se utilizará aquí el término más simple de "endorfinas" [M. W. Alder: "Minireview: Opioid peptides", *Life Sciences* 26, 1980, págs. 497-510.
A. Goldstein, comunicación personal, 1986.].

lipotropina, una de las cuales estaba compuesta por los aminoácidos sesenta y uno a noventa y uno. Lo denominaron fragmento C, y resultó idéntico a la beta-endorfina. Sin embargo, y tal como ocurrió en el caso de Li, sólo a fines de 1975 Smyth alcanzó a conocer la importancia de este fragmento específico.[206] Una de las figuras centrales en la identificación de la encefalina por parte de Hughes y Kosterlitz, Howard Morris, del Imperial College, Universidad de Londres, asistió a una conferencia de Smyth donde se analizaron varios de los fragmentos péptidos.[207] Cuando a Morris le mostraron la secuencia del fragmento C de Smyth, fue evidente (aunque no por ello menos sorprendente) que los cinco primeros aminoácidos coincidían con los de la met-encefalina. Era como si Morris estuviera mirando un tren de treinta y un vagones pasar por un cruce y advirtiera que una pequeña porción, con los coches marcados Tir-Gli-Gli-Fen (con un vagón de cola marcado Met), tirara de los demás. La reacción de Smyth fue instantánea. "Naturalmente, volví de inmediato a casa", recuerda, "y también de inmediato verificamos el ligamiento de nuestros péptidos... y, por supuesto toda la gama de propiedades de la morfina, tales como analgesia, efectos sobre la presión sanguínea etc., y como tal vez ya sepan... nuestro péptido resulta ser el más poderoso agente analgésico natural conocido [hasta 1979]. Resultó ser cien veces más potente que la morfina".[208]

Los resultados obtenidos por Smyth y sus colegas A. F. Bradbury y C. R. Snell pudieron ser presentados a la revista inglesa *Natura* en febrero de 1976 y aparecieron publicados en el número de abril 29.[209] Para entonces, no obstante, Li y su

[206] D. G. Smyth: transcripción de *The Keys to Paradise*, serie "Nova", WGBH Educational Foundation, Boston, 1979.

[207] Ahora vemos que el motivo por el cual la identificación de las dos encefalinas había llevado tanto tiempo estaba en que originariamente se había pensado que los dos péptidos con cinco aminoácidos cada uno eran en realidad un péptido con diez aminoácidos. Lo que posibilitó la aplicación de las dos secuencias fue la aplicación de una técnica recién desarrollada, denominada espectrometría masiva, por Howard Morris a fines de 1975.

[208] *Ibid*.

[209] A. F. Bradbury y otros: "C-Fragment of lipotropin has high affinity for brain

colega David Chung ya habían publicado su trabajo sobre la beta-endorfina en la revista norteamericana *Proceedings of the National Academy of Sciences* en fecha más temprana del mismo mes de abril, tras haber presentado sus resultados en enero.[210] Como consecuencia de la leve delantera en fecha de publicación, el laboratorio de Li le había ganado al de Smyth en la carrera por derechos de prioridad sobre este nuevo opiáceo del cerebro. Al igual que con los hechos de 1973, sin embargo, cuando se reveló el receptor de opiáceos, la actividad de investigación en los dos laboratorios había sido prácticamente simultánea.

Posteriormente, en junio de 1976, quedó en claro que la beta-endorfina de Li era también idéntica a una de las dos sustancias análogas a la morfina que había estado estudiando Avram Goldstein en Stanford (sin conocer su estructura precisa) desde el verano de 1975.[211] De este modo, finalmente tres laboratorios convergieron en el verano de 1976 para dejar establecida la existencia de una nueva sustancia endorfina muy potente, denominada beta-endorfina, péptido que contenía una de las dos encefalinas descubiertas en Aberdeen. Si bien la concentración de beta-endorfina en el cerebro sería sólo una décima parte de la de las encefalinas, era varias veces más potente: evidentemente, un nuevo péptido que había que tomar en cuenta, y factor crítico en la historia de la endorfina.

---

opiate receptors", *Nature* 260, 1976, págs. 793-795.

[210] C. H. Li y D. Chungr: "Isolation and structure of an untriakonta-peptide with opiate activity from camel pituitary glands". *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 73, 1976, pág. 1145-1148.

[211] B. M. Cox, A. Goldstein y C. H. Li: "Opioid activity of a peptide beta-lipotropin (61-91) derived from beta-lipotropin", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 73 1976, pág. 1821-1823.
H. Teschemacher y otros: "A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine: 1. Isolation", *Life Sciences* 16, 1975, págs. 1771-1775.

El laboratorio de Goldstein y la dinorfina

Irónicamente, una de las últimas endorfinas principales en ser identificada fue una de las primeras sustancias opiáceas descubiertas. En los encuentros de Airlie, en 1975, Avram Goldstein informó acerca de su trabajo con dos sustancias que había extraído de los tejidos pituitarios, a las que denominó POP Uno y POP Dos, por las palabras "Péptido opioide pituitario". POP Uno resultó ser beta-endorfina, pero POP Dos había resistido toda identificación durante cuatro años.[212] En 1979 Goldstein y sus asociados habían conseguido identificar los trece primeros aminoácidos de lo que pareció ser un péptido de diecisiete aminoácidos de longitud. Se lo denominó dinorfina (del griego *dynamis*, "potencia"), en base a su extraordinario poder para inhibir la contracción estimulada en el preparado del íleon, por ese entonces norma para determinar las propiedades opiáceas de cualquier sustancia nueva. La potencia de la dinorfina resultó ser 730; veces mayor que la de la leu-encefalina, 190 veces mayor que la de la morfina, y 54 veces superior a la de la beta-endorfina.[213] Sólo ciertos opiáceos sintéticos como la etorfina (esa sustancia que Eric Simon había utilizado con tanto éxito en su trabajo sobre el receptor de opiáceos en 1972-73) eran más poderosos. Si bien se sabe ahora que esa increíble eficacia se debía en gran medida a la interacción de la dinorfina con tejido musculoso liso (como el del íleon), y que el ligamiento de la dinorfina a los receptores de opiáceos es aproximadamente comparable al de los demás péptidos de endorfinas, no obstante, el descubrimiento de la dinorfina dejó establecida una tercera sustancia en la creciente familia de endorfinas. Resultó interesante el hecho de que los cinco primeros aminoácidos de dinorfina no fuesen otros que la leu-ence-

[212] B. M. Cox y otros: "A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine: 2. Purification and properties", *Life Sciences* 16, 1975, págs. 1777-1782.

[213] A. Goldstein y otros: "Dynorphin-Tt"-13), an extraordinary potent opioid peptide". *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 76, 1979, págs. 6666-70.

falina; así como los cinco primeros aminoácidos de la-beta-endorfina habían resultado ser met-encefalina. Las endorfinas repentinamente se multiplicaban en escena, de manera que parecía asombrosa ¿Cómo se relacionaban todas entre sí?

Creciente sentido de orden: 1980 y después

Hacia fines de la década de 1970, el campo de estudio de las neurociencias tenía una antigüedad de casi una década, y cobijada bajo ese título había una entidad ligeramente nueva: la investigación de las endorfinas. El interés por ellas había aumentado de manera tan explosiva que, a comienzos de la década de 1980, se habían publicado más de mil artículos que, de una manera u otra, se referían a la investigación de estas sustancias químicas del cerebro, parecidas a la morfina. También se produjo cierto grado de caos bioquímico. A las dos encefalinas identificadas por Hughes y Kosterlitz pronto se les había unido toda una variedad de péptidos más alargados. Por ejemplo, por la época en que se descubrió la beta-endorfina, Roger Guillemin, del Instituto Salk de California, había identificado un péptido con dieciséis aminoácidos al que denominó alfa-endorfina, y otro con diecisiete aminoácidos denominado gama-endorfina, ambos con propiedades opiáceas. En los dos péptidos de Guillemin podían verse los dieciséis o diecisiete aminoácidos iniciales en la secuencia de beta-endorfinas de treinta y un aminoácidos.[214] La secuencia total de diecisiete aminoácidos de la dinorfina de Goldstein debió denominarse dinorfina A, con el fin de distinguirla de una versión de trece aminoácidos (llamada dinorfina B).[215] Había también una forma más

[214] N. Ling., R. Burgus y R. Guillemin: "Isolation, primary structure and synthesis of alpha-endorphin and gamma-endorphin, two peptides of hypothalamic- phypophysial origin with morphinomimetic activities", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 73, 1976. págs. 3942-3946.

[215] A. Goldstein y otros: "Porcine pituitary dynorphin: Complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide", Proceedings *of the National Academy of sciences, USA* 78, 1981, págs. 7219-7223.

corta de dinorfina de ocho aminoácidos, denominada dinorfina (1-8), idéntica al segmento inicial de dinorfina A.[216]

Hacia 1982, sin embargo, surgió cierto grado de orden. Se demostró que las encefalinas, beta-endorfina y dinorfinas se originaban en tres grandes moléculas precursoras (véase cuadro), y se descubrió que las tres familias de opioides (o sea, similares al opio) se distribuían en tres vías anatómicas separadas en el cerebro. En una palabra, había tres sistemas de endorfinas que interactuaban pero podían distinguirse entre sí.[217]

Otra complicación fue la que surgió en 1976 sobre la índole del propio receptor de opiáceos. William Martin y sus colaboradores en el Instituto Nacional del Centro de Investigación sobre Abuso y Adicción a las Drogas, de Lexington, Kentucky, habían propuesto la teoría de que diferentes opiáceos naturales y sintéticos funcionaban de maneras tan disímiles que en el sistema nervioso tenía que haber no uno sino dos tipos diferentes de receptores de opiáceos.[218] Uno de estos tipos de receptor propuesto se denominó el mu-receptor, pues en teoría sería sensible primordialmente a la morfina y drogas similares. Se propuso otro tipo independiente, denominado kapa-receptor (por el opiáceo sintético ketociclazocina), porque la ketociclazocina y la morfina actuaban de modos diferentes en la respiración, el ritmo cardíaco y el estado de ánimo. Si los dos opiáceos trabajaban en el mismo receptor, razonó Martin, los efectos fisiológicos de las dos drogas habrían sido más parecidos.[219]

La idea de Martin sobre múltiples receptores de opiáceos recibió considerable apoyo, en 1977, del grupo de Kosterlitz en

---

[216] E. Weber, C. J. Evans y J. D. Barchas: "Predominance of the aminoterminal heptapeptide fragment of dynorphin in rat brain", *Nature* 199, 1982, págs. 77-79.

[217] H. Akil y otros: "Endogenous opioids: Biology and function", *Annual Review of Neuroscience* 7, 1984, págs. 223-255.

[218] W. R. Martin y otros: "The effects of morphine and nalorphine-like drugs in non-dependent and morphine dependent chronic spinal dog", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 197, 1976, págs. 517-532.

[219] Martin propuso por ese entonces un tercer tipo de receptor, el sigma-receptor, pero desde entonces se ha demostrado que no estaba ligado exclusivamente con los productos químicos opiáceos.

Aberdeen, el cual demostró que tipos diferentes de receptores podían estar separados anatómica y bioquímicamente.[220] Descubrieron un tipo de receptor en el íleon del conejillo de Indias, que era sensible a la morfina y fácilmente antagonizado por la naloxona. De acuerdo con la terminología de Martin, a este tipo se lo denominó mu-receptor. Se descubrió otro tipo, sin embargo, en el conducto deferente del ratón, más sensible a la encefalina que a la morfina, y menos fácil de antagonizar por la naloxona. A este segundo tipo se lo denominó delta-receptor, por el tejido deferente donde originariamente se lo descubrió.

Los efectos combinados de esta investigación redundaron en el descubrimiento de tres tipos de receptores (mu, delta y kapa) que coexistían con su propia distribución anatómica en el cerebro, así como tres familias independientes de endorfinas. Habría resultado conveniente (y más prolijo) que un solo tipo de receptor hubiera estado ligado con una sola familia de endorfinas, pero aparentemente se da un considerable grado de superposición. Los péptidos met-encefalina y leu-encefalina se ven primordialmente atraídos a los delta-receptores, mientras que una de las variantes del péptido encefalina parece igualmente atraída hacia los mu-receptores. La beta-endorfina se ve fuertemente atraída tanto a los mu-receptores como a los delta-receptores, con ligera inclinación hacia el tipo delta. Todos los péptidos dinorfinas acusan preferencia por los kapa-receptores, pero incluso en este caso se verifican tendencias hacia los otros dos receptores. El motivo por el cual hay tal gama de sensibilidades receptivas para cada grupo de endorfinas sigue siendo un misterio. Es posible que haya algún aumento en la información transmitida por las neuronas del cerebro al participar distintos tipos de receptores.[221] Evidentemente hay múltiples formas de endorfinas liberadas simultáneamente en el cerebro, y

[220] J. A. H. Lord y otros: "Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors", *Nature* 267, 1977, pág. 495.

[221] La situación provocada por receptores y péptidos múltiples nos lleva a algo así como procurar describir las características lingüísticas de tres barrios en una ciudad multitécnica. Los residentes de un barrio (tipo receptor) pueden hablar un idioma dominante (tipo opioide), pero estar capacitados para hablar también otros en determinadas circunstancias. Igualmente, un idioma dado

tal vez ligeras diferencias en la representatividad proporcional de las tres familias ejerzan algún efecto fisiológico.[222]

Más allá de sus principales propiedades bioquímicas, sin embargo, también se manifestó interés por el sentido funcional de los péptidos opioides en la vida fisiológica y la conducta del organismo. El mu-receptor parece ser el clásico receptor de morfina, y la función de los mu-receptores en general parece darse en el área de la analgesia. Solomon Snyder y sus colaboradores incluso presentaron pruebas de la existencia de dos subtipos de mu-receptor, uno exclusivamente responsable por la analgesia y el otro por la inhibición de la respiración (causa principal de la muerte por sobredosis de morfina y heroína).[223] Si una droga posee una sensibilidad hacia el primer subtipo de receptor pero no hacia el segundo, evidentemente se trataría de un importante adelanto clínico; pero, lamentablemente, todavía no se han desarrollado drogas tales. La función del delta-receptor, según las teorías propuestas, puede estar más vinculada con el estado de ánimo de la persona que con la analgesia. Es posible que los sentimientos de euforia producidos después de administrarse morfina se deban primordialmente al ligamiento producido en el delta-receptor, pues con dosis suficientes tanto los tipos mu como delta serían afectados.

Si hay un hilo central en toda la historia de la endorfina desde los días de su descubrimiento, está en la relación existente entre la función de las endorfinas y el concepto de stress. Intuitivamente, por ejemplo, se asoció el alivio del dolor y la sensación de euforia con el stress producido por la lucha por la supervivencia.

(tipo opioide) puede hablarse en dos barrios distintos (tipo receptor), mas en proporciones distintas según la conformación étnica de cada vecindario.

[222] Akil y otros: "Endogenous opioids".

[223] G. W. Pasternak, S. R. Childers y S. H. Snyder: "Naloxazone, a long-acting opiate antagonist: Effect on analgesia in intact animals and on opiate receptor binding *in vitro", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 214, 1980, págs. 455-462.

Las tres familias de endorfinas

Precursor	*Péptido endorfina*	*Secuencia de aminoácidos en la estructura* *
Proencefalina	Met-encefalina	Tir-Gli-Gli-Fen-Met
	Leu-encefalina	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu
	Heptapéptido	Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Arg-Fen
	Octapéptido	Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Arg-Gli-Leu
Pro-opiomelano-cortina	Alfa-endorfina	Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Tre-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Tre-Pro-Leu-Val-Tre
	Gama-endorfina	Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Tre- Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Tre-Pro-Leu-Val-Tre-Leu
	Beta-endorfina	Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Tre-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Tre-Pro-Leu-Val-Tre-Leu-Fen-Lis-Asn-Ala-Ile-Val-Lis-Asn-Ala-His-Lis-Lis-Gli-Gln
Prodinorfina	Alfa-neo-endorfina	Tir-Gli-Gli-Fen-Lue-Arg-Lis-Tir-Pro-Lis
	Dinorfina A (1-17)	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lis-Leu-Lis-Trp-Asp-Asn-Gln
	Dinorfina (1-8)	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-Arg- Arg-Ile
	Dinorfina B (Rimorfina)	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-Arg-Arg-Gln-Fen-Lis-Val-Val-Tre

* *Abreviaturas:* Ala: alanina; Arg: arginina; Asn: asparagina; Asp: ácido aspártico; Gln: glutamina; Glu: ácido glutámico; Gli: glicina; His: histidina; lie: isoleucina; Leu: leucina; Lis: lisina; Met: metionina; Fen: fenilalanina; Pro: prolina; Ser: serina; TVe: treonina; Trp: triptofano; Tir: tirosina; Val: valina.

Cuando en 1977 se descubrió que la beta-endorfina comparte un lugar con la ACTH (adrenocorticotropina, la hormona liberada por la pituitaria anterior y enviada a la glándula adrenalina en momentos de stress) en la misma molécula precursora, resultó real la posibilidad de que los péptidos de endorfinas (por lo menos, beta-endorfina) cumplieran un papel directo en la respuesta al stress.[224] Lo real de esa posibilidad pronto quedó establecido en los laboratorios de Roger Guillemin y

[224] R. E. Mains, B. A. Eipper y N. Ling: "Common precursor to corticotropins and endorphins", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 74, 1977, págs. 3014-3018.

Floyd Bloom en el Instituto Salk, en 1977, cuando aquéllos demostraron que la beta-endorfina y la ACTH eran segregadas hacia el torrente sanguíneo desde la glándula pituitaria *simultáneamente y* que, por añadidura, sus respuestas regulatorias eran idénticas.[225] No podía haber pruebas más fehacientes de que los sistemas endocrino (glandular) y nervioso funcionaban de modo conjunto. Tal como veremos, el stress parece ser un factor clave para entender qué hacen las endorfinas por nosotros en nuestra condición de seres humanos, así como por todas las variedades de especies vertebradas en las que actúan estas sustancias tan maravillosas como llenas de misterio.[226]

Posdata: Los premios Lasker de 1978

Tanto la comunidad neurocientífica como el mundo de las ciencias en general recibió con entusiasmo el anuncio efectuado en noviembre de 1978 por la Fundación Albert y Mary Lasker, de que el Premio Anual para Investigación Médica Básica sería acordado a Solomon Snyder, Hans Kosterlitz y John Hughes. En primer término, se convalidaba así el aporte efectuado por la investigación en el campo de las endorfinas a las neurociencias (y la ciencia médica en general) durante los escasos cinco años en que se había abierto ese camino. Pero, por sobre todo, adjudicarse el Premio Lasker tenía un importante

[225] E. Guillemin y otros: "Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland", *Science* 197, 1977, págs. 1367-1369.

226 Rabi Simantov y Solomon Snyder midieron las concentraciones relativas de receptores de opiáceos en una serie de especies animales, y descubrieron un nivel análogo para todos los vertebrados, desde los humanos hasta especies tan primitivas como la del pez denominado lamprea glutinosa (uno de los más antiguos vertebrados) [J. M. Hiller, J. Pearson y E. J. Simon: "Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: Predominance in the limbic system", *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 6, 1973, págs. 1052-1061]. Desde entonces, además, se han descubierto algunos invertebrados con receptores para opiáceos [G. B. Stephano, R. M. Kream y R. S. Zukin: "Demonstration of stereospecific opiate binding in the nervous tissue of the marine mollusc *Mytilus edulis*", *Brain Research* 181, 1980, págs. 440-445.].

sentido. El prestigio de este premio es enorme. Desde entonces, veintiocho de los premiados obtuvieron luego la compensación máxima, el Premio Nobel. (A partir de 1986, el número ha aumentado hasta llegar a cuarenta y cuatro.) En otras palabras: ganar un Lasker a menudo parecía augurar un futuro Premio Nobel.

Precisamente las implicaciones del anuncio acerca de los ganadores del Lasker en 1978 fueron la chispa que encendió la inmediata controversia. Nadie dudaba de que Snyder debiera ser incluido, pero, ¿y Eric Simon y Lars Terenius, en cuyos laboratorios también se descubrió el receptor de opiáceos? A decir verdad, tendría que haberse asignado una ligera prioridad a Terenius, por delante de los otros dos. ¿Y los aportes de Avram Goldstein, cuya metodología básica posibilitó en primer lugar los descubrimientos del receptor?

Más allá de estas omisiones obvias, sin embargo, estaba la cuestión del reconocimiento *dentro* del grupo específico de un laboratorio, y aquí surgía un problema que pronto se convirtió en causa celebre: la falta de reconocimiento a Candace Pert. Dando un paso insólito, Pert escribió a Mary Lasker tras haberse efectuado el anuncio, expresando su decepción por lo decidido por la fundación: "Sentí enojo y malestar por verme excluida de los Premios de este año... como estudiante graduada del doctor Snyder, desempeñé un papel clave en iniciar esta investigación y efectuar su seguimiento".[227] Candace Pert rechazó la invitación para asistir al almuerzo de la Fundación Lasker en honor de los premiados, y pronto se publicaría una serie de artículos y cartas a directores de distintas publicaciones, en protesta por la omisión.[228] Algunos periodistas vieron a Pert como víctima de las actitudes sexistas de una comunidad

[227] 65 L. Marx: "Lasker award stirs controversy". *Science* 203, 1979. pág. 341.

[228] Pert habría tenido colocada durante un tiempo en la pared del laboratorio la postal que decía: "FAVOR: Todavía no hemos recibido su respuesta respecto del almuerzo de los Premios Lasker, martes 21 de noviembre de 1978". La tarjeta estaba prendida junto a un afiche con la siguiente leyenda: "Si te expulsan de la ciudad, ponte frente a la multitud que te corre y haz que parezca un desfile" [G. Epps: "The relentless quest of Candace Pert", *LI Magazine, Newsday*, 6, enero de 1980].

científica dominada por los hombres.[229] Otros, sin embargo, interpretaron la situación como otro ejemplo más de la tradición científica según la cual el estudiante graduado realiza buena parte de los experimentos en el laboratorio pero es el veterano investigador que supervisa la tarea quien se lleva los lauros.[230] Al parecer, por ese entonces Snyder llamó a los miembros de la Comisión Lasker para que reconsideraran la posibilidad de incluir a Pert, pero la fundación se atuvo a lo ya decidido. "Es algo así como una cuestión filosófica", explicó luego Snyder, cuando se le preguntó sobre el tema, "por lo general no se lo discute en los medios. Es como con las fraternidades: así es como se juega el juego. Ellos [los estudiantes graduados] suponen que luego, cuando tengan sus propios estudiantes, ocurrirá lo mismo".[231] El presidente del Departamento de Farmacología en Johns Hopkins recuerda que cuando presentó el nombre de Snyder como candidato al Premio Lasker, "nunca se me ocurrió pensar en su equipo para incluir a la doctora Pert en la nominación. No había ninguna razón para hacerlo, que yo supiera".[232] Hughes, se dijo, era colaborador de Kosterlitz, no un estudiante graduado trabajando bajo su supervisión. Hughes había sido el *único* autor del artículo clave de mayo de 1975 en *Brain Research,* en tanto que Pert había sido coautora principal de artículos escritos con Snyder.

Sobre el tema arreciaron las acusaciones y hubo pocas respuestas fáciles. La Comisión Lasker no tenía un reglamento que limitara la cantidad de personas que podrían haber sido honradas (a diferencia de la Comisión Nobel, que debe limitar su número a tres para cualquier categoría), y evidentemente el no haber incluido a Goldstein, Simon y Terenius parecía un error. Un importante premio asignado el año anterior, el Pacesetter a la investigación acordado por el Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (NIDA), los había incluido a todos, junto

[229] J. Arehart-Treichel, "Winning and losing: The medical awards game", *Science News* 115, 1979, págs. 120,126.

[230] Epps: "Relentless quest".

[231] *Ibid.,* págs. 39-40.

[232] Arehart-Treichel: "Winning and losing", pág. 120.

con Snyder, Hughes y Kosterlitz. William Pollin, director de Investigación en NIDA, cuando escribió a *Science News* en 1978,[233] se lamentó de que el hecho de que el Pacesetter no hubiera incluido a Pert constituía una importante omisión.

Como mínimo, el furor causado por los Premios Lasker de 1978 revelaba el contraste entre la realidad de la moderna investigación científica y la fantasía de la torre de marfil que tantos presuponen. También señaló las dificultades que emprende una organización que asume la responsabilidad de conceder premios a los aportes de la ciencia. Si las comisiones encargadas de distribuir premios no pueden establecer a ciencia cierta qué laboratorios son los responsables de los más importantes descubrimientos, se ha formulado la pregunta, ¿cómo pueden determinar qué personas *dentro* de cada laboratorio son dignas de reconocimiento? La ciencia ha cambiado mucho desde los días en que no se habría cuestionado el solitario triunfo de Einstein al descubrir la teoría de la relatividad La ciencia actual forma parte de la comunidad internacional y significa un esfuerzo de equipo. Ya nadie trabaja solo.

Puede haber habido ganadores y perdedores en el caso Lasker pero, afortunadamente, no hubo víctimas. Todos los que podrían haber merecido el premio pero quedaron afuera continuaron sus brillantes carreras. Actualmente prosiguen con su tarea en las fronteras de la química del cerebro. El caso Lasker fue dejado atrás. Hasta ahora, la Comisión Nobel de Estocolmo ha mirado en otra dirección.

En marzo de 1979 el farmacólogo Thomas Maren reflexionaría sobre lo que pudo haber ocurrido. "No sé muy bien", escribió, "qué tendría que haber hecho la Fundación Lasker; incorporarlos a todos es un montón, siete por lo menos. Pero la vida quizá sea menos injusta que carente de reglas; la ciencia, al igual que el arte, es un espejo de la vida, y las fundaciones que otorgan premios tal vez tuvieron que seguir ese ejemplo".[234] Parece apropiado que los Premios Lasker de 1978 ha-

[233] W. Pollin: "Letter to the editor", *Science News* 115, 1979, pág. 179.

[234] T. H. Maren: "Letter to the editor", *Science* 203, 1979, pág. 834.

yan dejado caer el telón tras una era signada por la intensa competencia personal junto con descubrimientos científicos de proporciones verdaderamente históricas.[235] Los neurocientíficos que tuvieron un papel protagónico en la historia de la endorfina —veteranos de carreras ganadas o perdidas— hablaron, recordando esa época, de "los años de la vendimia".[236]

[235] R. Kanigel: *Apprentice to genius: The making of a scientific dynasty*, Nueva York, Macmillan, 1096.

[236] Akil y otros: "Endogenous opioids".

SEGUNDA PARTE

LAS ENDORFINAS Y LA EVOLUCIÓN

VI. PRIMER PASO HACIA EL PARAÍSO: COMBATIENDO EL DOLOR

Cuando pienso en el dolor, en la ansiedad que carcome como el fuego y la soledad que se extiende como un desierto, y la desgarradora rutina de la monótona desdicha, o, nuevamente, en los sordos dolores que ennegrecen todo nuestro panorama o los repentinos y nauseabundos que extinguen el corazón de un hombre de un solo golpe... se "sobrecoge mi espíritu". Si conociera alguna manera de escapar me arrastraría por las alcantarillas para encontrarla. Pero ¿de qué vale contarles de mis sentimientos? Ustedes ya los conocen, son los mismos que en ustedes... El dolor duele. Eso es lo que significa la palabra.

C. S. LEWIS,
El problema del dolor, 1962

*Tu dolor es la rotura de la cáscara que circunda tu entendimiento.
Así como la pepita de la fruta debe romperse para que su corazón pueda estar al sol, así debes tú conocer el dolor...
Es la poción amarga mediante la cual el médico que hay dentro de ti cura a tu ser enfermo.*

KHALIL GIBRAN,
The Prophet, 1923

El dolor que dura un breve plazo puede ser una señal vital incorporada en el curso de nuestra evolución, que nos advierte que estamos en una suerte de peligro biológico; pero a largo plazo, el dolor inescapable es una maldición, la peor que concebirse pueda. Sus tormentos son sinónimos de las imágenes del Infierno mismo. Tal como lo expresó el fisiólogo Ronald Melzack: "Todo aquel que haya sufrido dolores prolongados y fuertes llega a considerarlos como una maléfica aflicción que

lo castiga".[237] No es de extrañar, por ende, que a través de toda la historia aun aquellos que han alcanzado el mínimo grado de eficacia aplacando el dolor de otros hayan adquirido una dimensión enorme. Han sido chamanes, curadores por la fe, mesmeristas, médicos de la tribu y sumos sacerdotes. Cuando la morfina estuvo al alcance de la profesión médica a mediados del siglo XIX, los médicos por fin pudieron verdaderamente curar.[238] Podían de una vez por todas hacer algo verdaderamente mágico por sus pacientes, brindándoles alivio casi instantáneo a su dolor crónico.

Hasta hace muy poco tiempo, el ambiente natural había sido la única fuente de drogas que disminuyen el dolor. Cuando los pioneros norteamericanos emprendieron la marcha rumbo al Oeste, se encontraron con tribus indígenas que trataban el dolor y la fiebre masticando corteza de sauce, reminiscente de un remedio que había sido popular en Europa ya en el siglo IV a. C. Ocurre que la corteza de sauce da una sustancia analgésica denominada ácido salicílico, nombre que deriva de *Salix,* denominación botánica del sauce. Los efectos benéficos del ácido salicílico puro sobre el dolor, no obstante, se limitaron durante largo tiempo al hecho de que la mayoría de los sistemas digestivos no podían incorporarlo fácilmente. En 1898 Felix Hoffman, de la Compañía Bayer de Alemania, descubrió que cuando se añadía un grupo acetílico (generando el producto químico denominado ácido acetilsalicílico), los efectos secundarios se reducían sin disminuir su poder terapéutico. Cuando Heinrich Dreser, director de investigaciones de la empresa, procuró un nombre más fácil de pronunciar, se recordó que el ácido salicílico también provenía de las plantas de *spirea,* y se inventó entonces el nombre de aspirina, del alemán *Acetylirte Spirsäure*.[239]

---

[237] R. Melzack: *The puzzle of pain,* Nueva York, Basic Books, 1974, pág. 15.

[238] D. T. Courtwright: *Dark Paradise: Opiate addiction in America before 1940,* Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press. 1982.

[239] G. Marks y W. K. Beatty: *The medical garden illustrated,* Nueva York, Scribners, 1971.
En 1918, Sterling Products Incorporated (ahora Sterling Drug, Inc.) adquirió

Medicamentos tales como la aspirina, por útiles que sean, nunca han estado cerca de tener el poder analgésico del opio o la morfina. La razón que explicaba la eficacia de estos opiáceos siguió siendo en gran medida un misterio, hasta la década de 1970, cuando se descubrió que el sistema nervioso central tenía capacidad para producir sus propias sustancias naturales denominadas endorfinas, con propiedades analgésicas prácticamente idénticas a las de los opiáceos originados en forma natural a partir de la amapola o sintéticamente en laboratorios químicos." Aquí estaba por fin la razón de la potencia de las drogas opiáceas: simplemente sustituían las sustancias químicas que ya teníamos en el organismo. Armados ahora de un mayor conocimiento de las endorfinas, hemos avanzado en nuestra larga búsqueda de un tratamiento eficaz para el dolor crónico.

Pero ¿por qué habría de desarrollarse semejante sistema "opioide" interno de endorfinas? Parece ser una característica repetida en los sistemas nerviosos de cada especie vertebrada. ¿Por qué el sistema opioide ha estado presente desde hace tanto tiempo? La activación de este sistema parece estar inexorablemente ligada con las circunstancias que provocan stress. ¿Por qué es un factor tan importante el stress? Por detrás de toda conjetura, se toma conciencia del hecho de que, en el espectro de la experiencia humana, ninguna sensación es tan primitiva ni ninguna puede experimentarse tan profundamente como el dolor. En la entera gama de conductas animales, ninguna es tan esencial para la supervivencia como la de evitar el dolor. Está claro que las endorfinas pueden servir de ventana abierta hacia nuestro pasado evolutivo.

En ese pasado hay un punto que la mayoría de nosotros afortunadamente nunca hemos conocido, un medio en el que debíamos experimentar terror por la presencia de las huestes de

---

los derechos de propiedad de marca del nombre aspirina, que había sido confiscada a la Bayer Company de Nueva York. Posteriormente, un juez federal dictaminó que el nombre era lo suficientemente común como para ser utilizado genéricamente, práctica que hoy continúa. No obstante, Sterling todavía comercializa dicho producto como "aspirina Bayer".

depredadores naturales que podían matarnos en cualquier momento. Imagine usted ser un pequeño animalito, un roedor o un conejito, por ejemplo, en ese peligroso mundo. ¿Qué haría para protegerse, y sobrevivir? Una defensa posible sería la de evitar primero ser detectados visualmente, quedándonos paralizados. En la inmovilidad, la coloración protectora del pelaje se confundiría con todo lo que la rodea. La respiración sería rápida y poco profunda. Más allá de esa postura defensiva, sin embargo, podría ocurrir algo más, sumamente ventajoso para la supervivencia: una temporaria condición analgésica. La razón es que el dolor comúnmente produciría conductas que obstaculizarían las posibilidades de sobrevivir, en vez de incrementarlas. Si usted se lamiera una patita, el depredador advertiría el movimiento. Si el depredador lo identificara visualmente, su siguiente estrategia sería la de huir lo más velozmente posible. Si usted se alejara rengueando en una pata herida, la huida evidentemente sería más lenta. Para tener alguna posibilidad de ganar una pelea, mejor sería ignorar el dolor de cualquier herida. Haber desarrollado cierto grado de analgesia en momentos de stress representaría una poderosa ventaja evolutiva para una especie, cualquier especie.[240]

En un sentido importante, nosotros, como seres humanos, seguimos funcionando con un tipo similar de analgesia durante los períodos de mayor stress en nuestras vidas. Hay incontables historias, la mayoría bien documentadas, de soldados que olvidan el dolor de sus heridas en el fragor del combate. Los atletas a veces sólo toman conciencia de una lesión una vez superada la tensión del juego. Hay también casos de situaciones indoloras en medio de la tensión del ritual religioso o los primitivos ritos de iniciación. Todos estos ejemplos nos llevan a la fundamental relación biológica entre el stress y la analgesia.

[240] M. S. Fanselow: "Conditioned fear-induced opiate analgesia: A competing motivational state theory of stress analgesia", en *Stress-induced analgesia*, D. Kelly, comp., Nueva York, Academia de Ciencias de Nueva York, 1985, págs. 40-54. American Psychological Association: "Distinguished scientific awards for an early career contribution to psychology, 1985, Michael S. Fanselow", *American Psychologist* 41, 1986, págs. 363-373.

Stress, dolor y endorfinas

En la investigación con animales, una manera de simular stress en condiciones de laboratorio es plantear a éstos la posibilidad de recibir una descarga eléctrica. Ningún animal es herido por la descarga, pero es evidente por su conducta que no le resulta agradable, así como tampoco nos resultaría agradable a nosotros. Si a una rata de laboratorio, por ejemplo, se le diera a optar entre recibir una descarga *con o sin* una señal de advertencia, descubriríamos (lo cual no es de extrañar) que preferiría una señal que lo advirtiera. De tener que recibir una descarga, el sentido común parece dictar que por lo menos será mejor tener una advertencia antes de lanzarse aquélla. No es fácil, sin embargo, determinar la razón exacta por la cual deba existir una preferencia por la señal de advertencia de una descarga. Simplemente, parece razonable pensar que conviene prepararse de alguna manera para la descarga y, al hacerlo, tornarla menos aversiva.

En 1977, el psicofisiólogo Michael Fanselow, por ese entonces estudiante graduado en la Universidad de Washington, Seattle, consideró la posibilidad de que una señal justo antes de una descarga diera al animal oportunidad de liberar endorfinas. Tal vez tenía lugar alguna forma de condicionamiento pavloviano. Así como los perros de Pavlov habían aprendido a salivar ante el sonido de una campana que señalaba la entrega de alimentos, los animales que recibían una señal previa a la descarga podían estar asociando el stress de la descarga con dicha señal; el resultante aumento del nivel de endorfinas tal vez hiciera menos dolorosa la descarga. Aplicando el procedimiento por ese entonces normal para determinar la acción de las endorfinas, Fanselow administró naloxona a sus ratas y descubrió que se abolía la preferencia por la señal de la descarga. Tras administrárseles la naloxona a las ratas no parecía importarles el que la descarga fuese o no precedida de una señal. Si la señal de advertencia había desencadenado una analgesia de tipo endorfina, y si la naloxona había cancelado su efecto, entonces

era razonable presuponer que el dolor que las ratas experimentaban en ambas circunstancias era ahora idéntico.[241]

El proceso de condicionamiento pavloviano, probablemente la más primitiva de todas las formas de asociación, parecía ser una importante clave para entender la manera en que las endorfinas estaban relacionadas con la analgesia inducida por el stress. Posteriores estudios indicaron que hallarse en el mismo lugar donde la descarga había sido experimentada previamente bastaba para producir una analgesia reversible por la naloxona.[242] Por añadidura, el olor de otra rata que había sufrido una descarga bastaba para producir el efecto en una rata no aquejada de stress (probablemente, esto era lo más cerca que podía estarse de la empatía social entre ratas).[243] Y las ratas sometidas a prueba en presencia de un gato, pero protegidas de él, desarrollaban analgesia, efecto que podía ser bloqueado por la naloxona.[244] Era evidente que una emoción como el miedo podía, en las circunstancias adecuadas, desencadenar la activación de un sistema de endorfinas que inhibiera el procesamiento del dolor y cualquiera de las conductas asociadas con ese dolor. En otras palabras, las endorfinas asegurarían primero la supervivencia, y luego la recuperación.[245]

---

[241] M. S. Fanselow: "Naloxone attenuates rats, preference for signaled shock", *Physiological Psychology* 7, 1979, págs. 70-74.

[242] M. S. Fanselow y R. C. Bolles: "Triggering of the endorphin analgesic reaction by a cue previously associated with shock: Reversal by naloxone", *Bulletin of the Psychonomic Society* 14, 1979, págs. 88-90.
A. J. MacLennan, R. L. Jackson y S. F. Maien "Conditioned analgesia in the rat". *Bulletin of the Psychonomic Society* 15, 1980, págs. 387-390.

[243] M. S. Fanselow: "Odors released by stressed rats produce opioid analgesia in unstressed rats", *Behavioral Neuroscience* 99, 1985, págs. 589-592.

[244] L. S. Lester y M. S. Fanselow: "Exposure to a cat produces opioid analgesia in rats', *Behavioral Neuroscience* 99, 1985, págs. 756-759.

[245] Fanselow: "Conditioned fear-induced opiate analgesia". Hay también cada vez más datos del vínculo entre el funcionamiento de las endorfinas y el sistema inmunológico.
N. P. Plotnikoff y otros, comps.: *Enkephalins and endorphins: Stress and the inmune system*, Nueva York, Plenum, 1986.
R. J. Weber y C. B. Pert: "Opiatergic modulation of the inmune system", en *Central and peripheral endorphins: Basic and clinical aspects*, E. E. Muller y

Los experimentos de Fanselow habían logrado establecer un vínculo de *conducta* entre el stress y la liberación de endorfinas. Mientras tanto, se descubrió que entre el stress y las endorfinas había también una estrecha vinculación bioquímica, a la altura de la glándula pituitaria. En 1977, se estableció que la beta-endorfina y la ACTH, clásica hormona del stress, se originaban en la misma molécula precursora, un péptido alargado con aproximadamente 260 aminoácidos y el difícil nombre de pro-opiomelanocortina o, simplemente, POMC. Esta molécula precursora había sido localizada en una serie de sitios del organismo: el hipotálamo y otras zonas del cerebro, así como varios tejidos periféricos que incluían la placenta y el conducto gastrointestinal.[246] Fue en la porción anterior de la glándula pituitaria, sin embargo, donde se descubrió que los últimos 134 aminoácidos de este péptido gigantesco se separaban del resto de manera característica. La porción desprendida estaría conformada por ACTH y beta-lipotropina, dos péptidos unidos por los extremos.[247] En 1976, el laboratorio de C. H. Li había descubierto que la beta-lipotropina contenía beta-endorfina, de modo que pareció probable que un ulterior desprendimiento liberara a la propia beta-endorfina. Al año siguiente, estudios realizados por los investigadores del Instituto Salk habían demostrado que la beta-endorfina y la ACTH eran segregadas *juntas* desde la pituitaria anterior, como hormonas conjuntas del stress.[248] En efecto, la beta-endorfina y la ACTH eran "péptidos hermanos" que coexistían en la misma molécula precur-

A. R. Gcnazzani, comps., Nueva York, Raven Press, 1984, págs. 35-42.

[246] R. E. Mains, B. A. Eipper y N. Ling: "Common precursor to corticotropins and endorphines", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 74, 1977, págs. 3014-3018.

[247] S. Nakanishi y otros: "Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine cortitropin-beta-lipotropin precursor", *Nature* 278, 1979, págs. 423-427.
J. L. Roberts y otros: "Corticotropin and beta-endorphin: Construction and analysis of recombinant DNA complementary to mRNA, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 76, 1979, págs. 2153-2157.

[248] R. Guillemin y otros: "Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland", *Science* 197, 1977, págs. 1367-1369.

sora, listos para ser liberados juntos al surgir la necesidad. Péptidos dentro de otros péptidos; cadenas de aminoácidos quebradas y dirigidas hacia donde se las necesitaba: parecían vagones desprendidos de un largo tren de carga. O, mejor aún, algún tipo de danza bioquímica dirigida a preparar al organismo para enfrentar las amenazas a su supervivencia.

Las zonas del cerebro implicadas en la liberación de endorfinas para producir analgesia durante las situaciones de stress —estructuras del mesencéfalo y encéfalo— se cuentan entre las regiones más primitivas de nuestro cerebro. Se trata de partes del cerebro cuyo desarrollo se remonta a días muy antiguos en la evolución de los vertebrados, hace más de 200 millones de años. En el contexto de la concepción triádica de Paul MacLean acerca de la evolución del cerebro (véase el capítulo 2), estas estructuras cerebrales configuraron el primero de tres importantes embates en el desarrollo evolutivo del cerebro y estaban asociadas a la aparición de una gama de especies reptilianas.[249] Nuestro propio cerebro todavía depende de esos sistemas neurales, que poco cambiaron en el curso de cientos de millones de años. Así, podemos consideramos parte de esa herencia biológica que produjo un sistema de endorfinas para la analgesia.

Cabe argumentar que los sistemas de endorfinas conformaron la base de un nuevo elemento de control sobre el ambiente de un animal, crucial adelanto en el poder que podía ejercerse sobre aquello potencialmente letal en el mundo. Con el fin de apreciar el enorme efecto de las endorfinas en este nuevo tipo de control, es importante examinar primero nuestra concepción del mundo en esas épocas distantes.

Las endorfinas y el cerebro protorreptiliano

De acuerdo con la actual teoría de la evolución, la Era de los Mamíferos se inició hace unos 65 millones de años, cuando

[249] P. D. MacLean: *The triune concept of the brain and behaviour,* Toronto, University of Toronto Press, 1973.

concluyó abruptamente el predominio de los dinosaurios, reptiles gigantes, en el ambiente natural. Tal vez los mamíferos hayan comenzado a tener ascendente por ese entonces, aunque su desarrollo evolutivo podría rastrearse en un período muy anterior. Hace aproximadamente 250 millones de años, muchas líneas de desarrollo evolutivo comenzaron a bifurcarse a partir de un tronco ancestral común. A partir de un grupo primitivo de reptiles de ese tronco, los denominados cotilosaurios, varias ramas siguieron su evolución dando lugar a distintas formas de dinosaurios. A partir de ramificaciones de este tronco común se produjo también la evolución de reptiles y cocodrilos, hace unos 190 y unos 150 millones de años, respectivamente; las serpientes poseen una historia relativamente más reciente, que data de hace aproximadamente 120 millones de años. Con respecto a la evolución de los mamíferos, la ruptura crucial se produjo hace unos 250 millones de años, cuando aparecieron en escena un grupo de reptiles con características de mamíferos, denominados terápsides. Estos se extinguirían tras 65 millones de años de existencia en la tierra, no sin antes dejar las simientes que darían lugar a la Era de los Mamíferos y nuestra propia evolución.

La era de los terápsides coincidió con un período geológico que incluso precedió a la presencia de los distintos continentes; la mayor parte de la masa terrestre en la superficie del planeta estaba por ese entonces unida en el gigantesco supercontinente denominado Pangea, y cuando los continentes comenzaron a separarse, ocurrió lo mismo con los terápsides. De resultas de ello, pueden encontrarse fósiles de terápsides por todas partes del mundo, en cantidades sorprendentes. El depósito más abundante de restos animales de ese período se encuentra en los lechos fósiles de Karroo, en el sur de África (en una extensa zona de más de 200.000 millas cuadradas, que abarca casi la mitad de la superficie de la actual República de Sudáfrica). Con depósitos ubicados en capas cuya profundidad va de los 600 a los 1500 metros, se calcula que hay en Karroo alrededor de 800 mil millones de fósiles, de los cuales una proporción significativa son terápsides. El primer fósil reptiliano con características

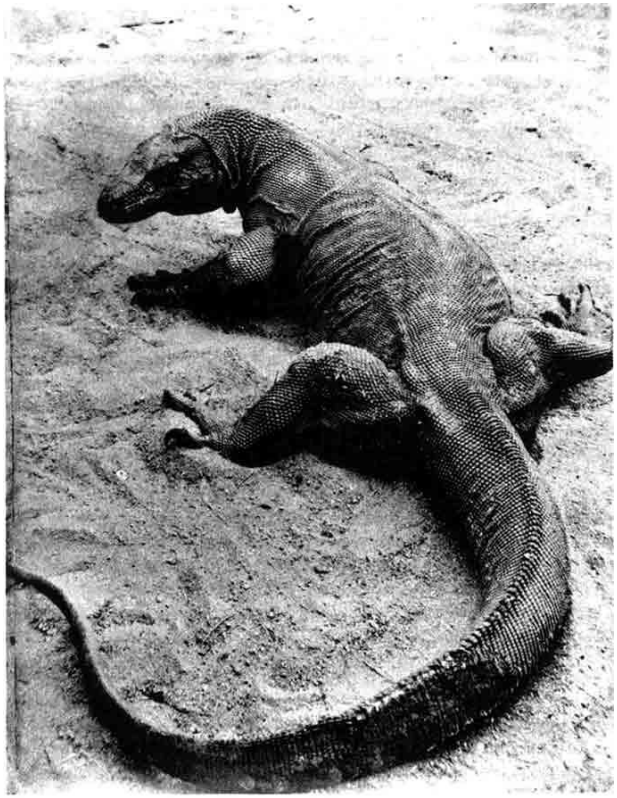
de mamífero fue descubierto allí en 1838 por el paleontólogo inglés Andrew Geddes Bain.[250]

Desde el punto de vista conductista, no estamos en condiciones de saber demasiado por vía directa acerca de los terápsides, y ni siquiera si realmente ponían o no huevos. No obstante, los terápsides eran de estructura tan similar a algunos tipos de lagartos actuales, que el estudio de su comportamiento, en particular de un tipo específico denominado dragón Komodo de Indonesia,[251] ha dado resultados fructíferos en el campo de la investigación de la conducta (a fines de obtener alguna idea al respecto en esos tiempos remotos).

Tal vez resulte desconcertante reconocer que el eslabón más cercano entre los antiguos terápsides y una especie existente sea un animal de pesadilla como el dragón Komodo (figura 16), de unos 150 kilogramos de peso y tres metros de largo. Este parece el epítome de un oscuro pasado que de buena gana querríamos negar o, por lo menos, ignorar. No obstante, el estudio de su conducta y la de otras especies de lagartos ha sido extremadamente útil para entender la capacidad y limitaciones de conducta de un cerebro protorreptiliano y, a su vez, el modo en que los aspectos protorreptilianos de nuestro actual cerebro han influido sobre nuestra conducta presente.

[250] R. Broom: The mammal-like reptiles of South Africa and the origin of mammals, Londres, Witherby, 1932.

[251] P. D. MacLean: "A triangular brief on the evolution of brain and law", *Journal of Social and Biological Structures* 5, 1982, págs. 369-379.



16. Dragón Komodo, Varanus komodoensis, de Indonesia. (Cortesía del Departamento de Servicios de Biblioteca, Museo de Historia Natural de Nueva York.)

¿Cómo era la conducta de estas criaturas extintas? Es probable que, como en el caso de los lagartos estudiados por MacLean, los protorreptilianos hayan vivido también una vida signada por el ritual y la rutina, una existencia caracterizada por movimientos estereotipados rígidamente gobernados por el precedente. Los aspectos más destacados de la conducta se orientarían al establecimiento de un territorio pasible de ser defendido, un espacio ambiental para asegurarle la obtención de

comida, y para aparearse y gestar.[252] Puede conjeturarse que este instintivo impulso hacia la territorialidad haya sido apoyado por un sistema de endorfinas orientado hacia el control del dolor. El mecanismo de condicionamiento pavloviano permitiría al animal asociar un estímulo doloroso con el medio en que se da ese estímulo. De esta forma simple de aprendizaje podría generarse una representación del mundo caracterizada por la dicotomía: el mundo sería visualizado en función de dos territorios básicos, como lugar seguro, o como sitio lleno de peligros donde acecha la muerte potencial.

Tal como ha dicho MacLean, la lucha por la territorialidad puede haber servido como base de la lucha general por el predominio, una natural ambición de poder:

> En el mundo de los animales, la voluntad de poder difícilmente se exprese de manera más llamativa que en la conducta de algunos lagartos. Ver dos lagartos arcoíris, con sus resplandecientes colores, combatiendo por el dominio, es como volver a los días del Rey Arturo. En la lid, una vez arrojado el guantelete, la desafiante exhibición da lugar al violento combate, y la lucha es implacable. Dos veces hemos visto a lagartos arcoíris humillados en la derrota: perdieron sus colores majestuosos, se sumieron en un estado de depresión y murieron dos semanas después.[253]

Observamos la misma lucha en nuestra propia conducta. Seguimos manteniendo una intensa identificación con nuestras raíces geográficas y discriminamos entre el "propio terreno" y el que no lo es. En algunos deportes, hablamos de la ventaja de estar en el "campo propio". El sentido de territorialidad, tal como señala MacLean, se ha arraigado en nuestro sentido de la legalidad:

> Si los seres humanos no nacen con cierto sentido de prurito territorial, es notable que haya tanta preocupación por invadir o no Emites, y que en toda cultura avanzada se hayan desarrollado complejos sistemas legales y todo un conjunto de leyes para dirimir las disputas relativas a la propiedad de tierras y las posesiones. ¡Si toda conducta

[252] MacLean: *Triune concept.*

[253] MacLean: "A triangular brief, pág. 375.

> humana es aprendida, entonces los seres humanos parecen, por naturaleza, haber aprendido muy bien su carácter territorial![254]

Las conductas asociadas con el funcionamiento de un cerebro protorreptiliano pueden parecemos extremadamente primitivas, pero la verdad es que un repertorio limitado de respuestas permitió a un grupo de especies sobrevivir durante un período asombrosamente prolongado de la historia de nuestra evolución. El control sobre el dolor, tal como se logra mediante el funcionamiento de las endorfinas, puede haber representado tan sólo un breve paso en una historia progresiva de control sobre las fuerzas ambientales, mas fue suficiente para un animal protorreptiliano que trataba de sobrevivir.

La idea de que el cerebro protorreptiliano desde entonces se ha interconectado, como dice MacLean, con los componentes de evolución más recientes y "más iluminados" de nuestro cerebro nos obliga a confrontar el legado de territorialidad que nuestros antepasados reptilianos nos han dejado. Nadie sostiene que sea fácil hacerlo, tal como lo ha reconocido MacLean:

> El hombre pone tal grado de acento sobre sí mismo como criatura única con un lenguaje hablado y escrito que, al igual que el rico que niega a sus parientes pobres, se muestra remiso a reconocer sus ancestros animales. En el siglo pasado fue la muerte para él tener que admitir su parecido con los simios, ¡pero está llegando el momento de que se vea obligado a decir "tío" y admitir que tiene parientes mucho más pobres! Intelectualmente, ha sido consciente de ello durante largo tiempo, pero emocionalmente no puede hacerse a la idea. Es algo así como "negar la enfermedad".[255]

Si el punto crucial de la evolución cerebral, tal como lo implica el concepto de cerebro triádico de MacLean, es un proceso de tres etapas para obtener control sobre el propio medio, entonces puede conjeturarse que las endorfinas contribuyeron a la consecución de la primera etapa proveyendo los medios bioquímicos para el control del dolor.

---

[254] *Ibid.*, pág. 376.

[255] MacLean: *Triune concept*, pág. 7.

¿Qué es el stress?

Cabe argumentar que parte del legado de ese cerebro protorreptiliano es el vínculo inquebrantable entre el stress y las endorfinas. No obstante, es muy compleja la cuestión del tipo de factor estresante que logra activar el sistema de endorfinas. Los neurocientíficos dedicados a la investigación sobre endorfinas han debido afrontar el mismo problema de larga data que ha preocupado a los psicólogos y los fisiólogos en el curso de la investigación general sobre el stress: ¿Cómo se define al factor estresante?

Sucede que el mismo concepto de stress es muy reciente. Cuando Hipócrates escribió que la enfermedad era tanto cuestión de sufrimiento *(pathos*) como de afán *(pónos*) a medida que el organismo luchaba por recuperar su estado normal, se estaba refiriendo a una idea central acerca del stress: pero la era moderna de investigación sobre el stress sólo comenzó hacia 1936.[256] Ese año el científico canadiense Hans Selye comenzó a demostrar en sus investigaciones, y a argumentar, casi unilateralmente, que se producirían modificaciones específicas en la función corporal (literalmente, un "síndrome de stress") al surgir todo aquello que atentase contra el bienestar del organismo. "El stress", escribió, "es el común denominador de todas las reacciones de adaptación en el organismo".[257] En el caso de los seres humanos, el stress es la reacción provocada por los embates y penurias de la vida, en el caso de los animales silvestres, la reacción ante la necesidad de sobrevivir.

Sin embargo, la definición de factor estresante inevitablemente se apoya en el criterio de su capacidad para iniciar la reacción de stress. En la experiencia humana del stress, es la neocorteza la que juzga e interpreta que determinado hecho ambiental específico puede caracterizarse como factor "estresante". La neocorteza se comunica por medio de las neuronas con el hipotálamo para estimular la secreción de hormonas por

[256] H. Selye: *The stress of life,* edición revisada, Nueva York, McGraw-Hill, 1976.

[257] *Ibid*., pág. 64.

la glándula pituitaria anterior y, luego, las glándulas adrenalinas.[258] Nuestros organismos reaccionan a los niveles de la circulación de estas hormonas en el torrente sanguíneo, pero el comienzo está en la interpretación de la información recibida en la neocorteza del cerebro humano.

"Lo importante no es lo que le sucedió a un hombre, sino lo que él crea que le sucedió." Esta observación del gran filósofo decimonónico Arthur Schopenhauer toca el corazón mismo del problema de definir a un factor estresante.[259] En un caso extremo, la intensidad con que se percibe a un factor como estresante puede llevar a una abismal caída en la presión sanguínea o una fibrilación ventricular del corazón que podría ser fatal. Hay casos bien documentados de "muerte repentina" (o, tal como se la denomina en ciertas culturas, "muerte por vudú") en seres humanos aparentemente sanos que han muerto en momentos de tensión extrema.[260]

Los factores estresantes pueden adquirir tal magnitud, que se ven afectadas comunidades enteras de individuos. Durante la Segunda Guerra Mundial, por ejemplo, miles de civiles emocionalmente afectados por los continuados bombardeos en las zonas atacadas de Inglaterra se vieron afectados por estallidos casi epidémicos de "úlceras provocadas por las incursiones aéreas", aun cuando escapasen a daños físicos directos.[261] Fue la atmósfera incontrolable lo que hacía que estas circunstancias propias de tiempos de guerra resultasen tan horrendas. La gente se sentía desvalida ante el peligro de bombardeos imprevisibles.

---

[258] C. F. Levinthal: *Introduction to physiological psychology*, Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, 1983, 2ª. edición.

[259] Citado en A. Yuwilen "Stress", en *Handbook of Neurochemistry*, volumen 6, A. Lajtha, comp., Nueva York, Plenum, 1971, págs. 103-171. Cita en pág. 143.

[260] W. B. Cannon: "Voodoo death", *Psychosomatic Medicine* 19, 1957, págs. 182-190.
S. Wolf: "The end of the rope: The role of the brain in cardiac death", *Journal of the Canadian Medical Association* 97,1967, págs. 1022-1025.

[261] N. E. Gross: *Living with stress*, Nueva York, McGraw-Hill, 1958.

Cuando en los estudios de stress con animales se crea un grado equivalente de incapacidad de control, puede observarse un grado similar de daño fisiológico y psicológico. Jay Weiss, en la Universidad Rockefeller, demostró en 1971 que las descargas inexorables (y por ende, incontrolables) producían un mayor grado de úlceras estomacales en las ratas que las descargas controlables, a las que era posible escapar.[262] Martin Seligman, en la Universidad de Pensilvania, demostró en 1967 por medio de experimentos sobre la evitación de descargas en perros que, cuando los animales experimentaban una serie de descargas inexorables a las que no podían escapar, sencillamente se tornaban totalmente desvalidos. Veinticuatro horas después serían totalmente incapaces de aprender a responder a una clara señal que visiblemente preanunciaba una descarga, a fines de evitarla. Este fenómeno —al que Seligman denomina desvalimiento aprendido"— no se observaría en animales a los que se aplicó una descarga posible de evitar o ninguna descarga durante la fase anterior. Estos últimos animales evidentemente aprendían a responder de manera perfectamente apropiada y adaptativa, y, como resultado, evitaban la descarga.[263] Posteriores estudios en varios laboratorios demostraron que ese estado de desvalimiento aprendido podía generarse en una gama de especies diversas: gatos, ratas, peces, y aun seres humanos (con los cuales se utilizaba un ruido molesto en vez de una descarga).[264]

Cuando Steven F. Maier y sus colegas de la Universidad de Colorado demostraron en 1979 que los animales que habían

---

[262] J. M. Weiss: "Effects of coping behavior with and without a feedback signal on stress pathology in rats", *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 77, 1971, págs. 22-30.

[263] J. B. Overmeir y M. E. P. Seligman: "Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning", *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 63, 1967, págs. 28-33.
S. P. Maier y M. E. P. Seligman: "Learned helplessness: Theory and evidence". *Journal of Experimental Psychology: General* 105, 1976, págs. 3-46.

[264] S. B. Klein: *Motivation: Biosocial approaches,* Nueva York, McGraw-Hill, 1982.

desarrollado un desvalimiento aprendido eran también analgésicos, finalmente establecieron el eslabón crucial entre el stress y la analgesia. Lo más importante de todo era que la analgesia se producía por medio de un sistema de endorfinas, en virtud de dos importantes criterios. En primer lugar, el efecto podía ser bloqueado por cualquiera de los dos antagonistas opiáceos, naloxona o naltrexona. En segundo término, había una "tolerancia cruzada" entre la analgesia producida por el desvalimiento aprendido y la analgesia provocada por la morfina. Los animales que previamente habían adquirido una adicción hacia la morfina (y desarrollado una tolerancia tal hacia ella que se requerían dosis más altas que las habituales para lograr un nivel dado de analgesia) eran ahora *menos* analgésicos, tras descargas inevitables, que los animales que no habían tenido ninguna experiencia previa con la morfina.[265] Era evidente que la clave estaba en la imposibilidad de control. En el pasado evolutivo del animal, algo había producido protección contra el dolor en circunstancias en que el hecho nocivo no podía ser controlado por la conducta del animal.

No es difícil hallar paralelos en los estudios sobre el stress en los animales y situaciones propias de la sociedad humana. Al igual que los resultados de los estudios de Weiss sobre animales, los referidos a la incidencia de las úlceras psicosomáticas entre ejecutivos de empresas indican una estrecha relación con el factor de incontrolabilidad. A diferencia de lo que podía preverse, no son los más altos ejecutivos los que sufren con mayor frecuencia los trastornos relacionados con el stress.[266] En la jerarquía de la empresa, el nivel donde se producen los peores efectos es el de ejecutivos intermedios, puesto que es aquí donde el individuo debe afrontar grandes responsabilida-

[265] S. F. Maier: "Stress controllability and stress-induced analgesia", en *Stress-induced analgesia*, D. Kelly, comp., Nueva York, Academia de Ciencias de Nueva York, 1985, págs. 55-72.

[266] J. M. Ivancevich, M. T. Matteson y C. Preston: "Occupation stress, type A behavior, and physical well-being", *Academy of Management* 25, 1982, págs. 373-391.

des y sufrir considerables presiones sin tener, como contrapartida, la sensación de controlar el proceso de toma de decisiones, reservado al más alto nivel gerencial. Para un ejecutivo intermedio, la incapacidad de control sería un componente principal de su ambiente de trabajo. ¡Sería interesante ver si los ejecutivos de nivel intermedio tienen también, como promedio, un umbral más alto para el dolor mientras trabajan![267]

Posibilidad de analgesia sin endorfinas

Hasta 1980 por lo general se pensaba que la analgesia inducida por el stress en estudios de laboratorio necesariamente implicaba a un sistema de endorfinas. Ese año se descubrió que, en determinadas circunstancias, la analgesia también podía producirse independientemente de la acción de las endorfinas. Un factor crítico parecía ser la pauta *temporal* en las descargas eléctricas. John W. Lewis, en el laboratorio de Liebeskind en la UCLA, demostró que las *descargas intermitentes* en las patas de las ratas producían analgesia en el curso de treinta minutos, reversible por la acción de la naloxona y de una tolerancia cruzada con la morfina. Una dosis comparable de *descargas continuas*, sin embargo, producía un grado equivalente de analgesia: pero la analgesia no podía ser revertida por la naloxona y no desplegaba una tolerancia cruzada.[268] En la primera situación, se habían liberado endorfinas; no así en la segunda.

[267] En el día de veinticuatro horas se da una pauta cíclica de endorfinas y de hormona del stress, ACTH. Suben y bajan juntas en un ritmo diurno, alcanzando sus niveles más altos por la mañana y sus más bajos por la tarde y la noche: probablemente sea ésta la razón por la cual la sensibilidad al dolor es más baja por la mañana y más alta en horas tardías [D. Naber y otros: "Episodic Secretion of opioid activity in human plasma and monkey CSF: Evidence for a diurnal rhythm". *Life Sciences* 28, 1981, págs. 931-935.]. Esta información puede ser útil al planear una futura visita al dentista.

[268] J. W. Lewis, J. Y. Cannon y J. C. Liebeskind: "Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia", *Science* 208, 1980, págs. 623-625.

Tal vez, se ha conjeturado, los sujetos del grupo que recibía descargas intermitentes estaban en mejores condiciones de reconocer el carácter incontrolable de su situación; o tal vez las descargas intermitentes se extendían a lo largo de un período más prolongado de modo de hacer que las circunstancias fuesen más aversivas en general.[269] Sea cual fuere la razón de la diferencia, la implicación más importante era que una analgesia inducida por stress podía crearse sin la participación de las endorfinas. Casi al mismo tiempo David Mayer y Linda Watkins, del Medical College de Virginia, Virginia Commonwealth University, descubrieron que descargas breves y de mediana intensidad aplicadas a las patas delanteras o a las traseras producían analgesia de manera equivalente, pero sólo la analgesia de las patas delanteras podía ser bloqueada por la naloxona o mostrar una tolerancia cruzada hacia la morfina.[270] Una vez más, podía darse una analgesia potente sin la participación de endorfinas.

¿Por qué habrían de desarrollarse dos sistemas fisiológicos para la analgesia producida por el stress, al encarar el dolor? ¿Había una secuencia de desarrollo existente en un sistema con prioridad al otro? Lamentablemente, es imposible hallar evidencia física, sea a partir de registros de fósiles o de la anatomía comparativa, que indique si los dos sistemas evolucionaron de manera seriada o paralela. No obstante, a partir de los datos sobre conducta existentes, puede deducirse que el sistema de endorfinas para la analgesia evolucionó como proceso relativamente más complejo para controlar el dolor, con algunas ventajas fuera de lo común. En primer lugar, y por sobre todo, el hecho de que el condicionamiento pavloviano del temor depende de un sistema de endorfinas" va en apoyo de la conjetura aquí desarrollada, en el sentido de que las endorfinas

[269] H. Akil y otros: "Endogenous opioids: Biology and function", *Annual Review of Neuroscience 7,* 1984, págs. 223-255.
S. F. Maier, R. C. Drugan y J. W. Grau: "Controllability, coping behavior, and stress- induced analgesia in the rat", *Pain* 12, 1976, págs. 47-56.

[270] L. R. Watkins y D. J. Mayer: "Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems", *Science* 216.1982, págs. 1185-1192.

pueden haber proporcionado un mecanismo crítico para evitar elementos potencialmente dañinos en el ambiente del animal. A la larga, el animal no estaría en condiciones de evitar algo doloroso a menos que hubiese algún medio para hacer la asociación entre ese dolor y los hechos que lo precedieron inmediatamente o lo acompañaron. Sea cual fuere la eficacia de un sistema de analgesia sin intervención de las endorfinas para el alivio a corto plazo del dolor, evidentemente no había posibilidades de vincular los hechos por asociación.

Mayer y Watkins han propuesto la teoría de que se activa un sistema de analgesia por endorfinas cuando hay considerable distancia entre la parte del cuerpo sometida a stress (en su caso, las patas delanteras que recibían la descarga eléctrica) y la parte del cuerpo sometida a pruebas de analgesia (por lo general la prueba de analgesia utilizada es la de reactividad de la cola al calor o a un pellizco). Dichos investigadores razonaron que un choque en la pata trasera producía una analgesia no relacionada con las endorfinas porque las dos partes del cuerpo del animal estaban cercanas.[271] Su teoría puede ser correcta, pero en el contexto de un registro evolutivo de las endorfinas y la analgesia, puede también considerarse otra interpretación de sus datos. Tal vez el factor clave resida en la importancia de las sensaciones de la pata delantera para una conducta exploratoria general. La asociación de algo experimentado durante la conducta exploratoria con una sensación desagradable o de dolor sería importante elemento en la gradual adquisición de control sobre ese medio. Ya no sería cuestión de escapar al factor estresante sino más bien de aprender a evitarlo en el futuro. La exploración sistemática con las patas delanteras expandiría el sentido de territorialidad de un animal, su sentido de lo que es seguro y de lo que no lo es. Las endorfinas proveerían, en ese sentido, el medio para proceder de la *experiencia de dolor* y la *reacción al dolor* a la *evitación del dolor*. No sería inconcebible que este paso relativamente menor a la larga llevara a un empleo cada vez mayor de las patas delanteras (o manos) para obtener un medio cada vez más poderoso de control ambiental.

[271] *Ibid*.

En referencia a estas conjeturas, resulta significativo el hecho de que la descarga en las patas traseras puede también producir una analgesia por medio de las endorfinas, siempre que esté implicado algún proceso de condicionamiento. La exposición a un piso de rejilla no electrificado produce una analgesia revertida por la naloxona, tras aunársela a una descarga en las patas delanteras o traseras.[272] Aparentemente, como características del condicionamiento pavloviano se da un criterio prevalente de descarga de endorfinas para reducir el dolor, independientemente de cuál sea la porción del cuerpo del animal que experimentase la acción del factor estresante. También es significativo que la analgesia producida en situaciones de condicionamiento pavloviano, a diferencia de algunas otras formas de analgesia, sea independiente de las hormonas en el organismo.[273] Se trata de un fenómeno puramente neural. Sobre la base de estos descubrimientos, por lo tanto, es razonable ver un proceso de analgesia producida por medio de las endorfinas como avance evolutivo por sobre la analgesia que funciona independientemente de las endorfinas.

Más allá del significado teórico de sistemas múltiples de analgesia, sin embargo, se da el hecho de la importancia clínica potencial en la capacidad de producir analgesia fuera del dominio de las endorfinas. Tal vez algún día sea posible indagar en este sistema sin intervención de endorfinas en el tratamiento del dolor y, es de esperar, evitar los efectos secundarios adictivos de las actuales drogas analgésicas. Pero virtualmente se desconoce la neuroquímica de la analgesia producida sin endorfinas. De poder alcanzar algún progreso en esta esfera, podríamos comenzar a desarrollar analgésicos no opioides.[274] Como consecuencia, la realidad de la analgesia sin endorfinas brinda una oportunidad en nuestra larga batalla contra el dolor crónico. Al menos, es teóricamente posible que la inhibición

[272] *Ibid*.

[273] *Ibid*.

[274] S. W. Terman y otros: "Intrinsic mechanisms of pain inhibition: Activation by stress", *Science* 226, 1984, págs. 1270-1277.

del dolor no tenga que estar asociada con la tolerancia y la dependencia.

Las endorfinas y la anatomía del control del dolor

La comprensión que ahora tenemos de los efectos de las endorfinas del sistema nervioso sobre el procesamiento del dolor ha revolucionado el concepto de la percepción del dolor desde un punto de vista neurológico, lo que es más importante aún, del modo en que el dolor crónico puede ser tratado con eficacia. Ya no interpretamos la eficacia de la morfina y otros opiáceos en el sentido de detener la transmisión de los impulsos nerviosos en el sistema nervioso central, tal como la novocaína podría actuar sobre un nervio periférico. Al respecto, las terminaciones neurales relacionadas con el dolor debieron considerarse de modo muy diferente a las terminaciones asociadas a todos los demás sentidos principales. Los sistemas sensoriales como el de la visión y el oído, por ejemplo, poseen ramificaciones bien definidas en el sistema nervioso, que conducen de un órgano sensorial bien definido (ojo u oído) a centros receptivos y de integración en el cerebro. Cierto grado de interrupción física en estas terminaciones previsiblemente lleva a cierto grado de ceguera o sordera. El procesamiento del dolor, por otra parte, utiliza terminaciones que también participan para registrar el tacto, la presión, el calor y el frío, lo cual no es de extrañar si consideramos que es el grado extremo de cualquiera de estas sensaciones táctiles lo que se torna molesto o doloroso. Las fuentes de las señales de dolor, denominadas nociceptores (literalmente, "receptores dolorosos"), se encuentran vastamente distribuidas como redes de terminaciones nerviosas libres enclavadas en la piel así como en las paredes de los órganos internos, en la superficie de la córnea, y en los sectores de la pulpa dentaria. Sin embargo, la interrupción de esas fuentes de dolor a veces no logra desvanecer su efecto.

La índole especial de las vías del dolor da lugar a algunos problemas médicos sin precedentes en la práctica clínica. Un ejemplo es el fenómeno del miembro fantasma. Casi la tercera

parte de todos los pacientes que han sufrido la amputación de una extremidad dicen haber sufrido, al menos temporariamente, cierto grado de dolor que parece originarse en esa sección del cuerpo que ya no está presente. Las personas a quienes se les ha amputado un brazo pueden decir que sienten crisparse una mano fantasma, y que los dedos fantasmas se les clavan en la palma. Los métodos quirúrgicos, como el seccionamiento de fibras del nervio sensorial o aun el de porciones de la misma médula espinal, suelen ser sólo parcialmente eficaces para aliviar el dolor del miembro fantasma. En el caso de neuralgia del trigémino, advertida a menudo en personas de edad, se experimenta un fuerte dolor en la cabeza o el rostro, empeorado por los movimientos asociados con los actos de comer o de hablar. La separación quirúrgica de los nervios sensoriales de esta área suele ser ineficaz para aliviar este dolor.[275]

Una manera de que cobre sentido la percepción del dolor y sus trastornos está en imaginar la neurología del dolor como una calle de dos manos. Cuando las señales de dolor se originan en el cuerpo, son transmitidas en la médula espinal hacia arriba, en dirección al cerebro, a lo largo de la vía hipotalámica, denominada así porque su destino es el tálamo.[276] Esta es la misma vía que transmite las sensaciones corrientes de fuerte presión, y de calor o frío. Otra vía espinal, la de las columnas dorsolaterales, transporta señales *hacia abajo* y actúa de modo de inhibir esas señales de dolor. Por lo tanto, en estas circunstancias el dolor se procesa como interacción entre las señales ascendentes que transmiten la información pura y señales descendentes que sirven como medio de modulación o control.

Es la información descendente para controlar el dolor la que configura la esencia de la analgesia producida por medio de endorfinas. Actualmente podemos distinguir tres juntos centrales en este sistema de control del dolor. El primero reside en el

[275] Levinthal: *Introduction.*

[276] Cuando las señales de dolor se originan en cualquier punto por encima del cuello, llegan al cerebro por vía del nervio trigémino (o quinto nervio craneano). La inhibición del dolor, no obstante, se logra de manera similar que en la médula espinal.

punto de entrada de la información neural en la vía espinotalámica. En este nivel un área denominada la sustancia gelatinosa puede actuar sobre las señales de dolor que llegan, prácticamente, a las puertas del sistema nervioso central. Como no es de extrañar, la sustancia gelatinosa está abundantemente dotada de receptores de opiáceos, y por lo general se cree que sustancias endorfinas, posiblemente la encefalina, inhiben las neuronas en la vía espinotalámica en este punto. Los otros dos sitios, también con altas concentraciones de receptores de opiáceos, se hallan a profundidad en la parte inferior del cerebro. Centros neurales en el mesencéfalo y encéfalo constituyen en esencia la cúspide de las columnas dorsolaterales por cuanto proporcionan las principales cargas que pueden transmitirse hacia abajo y actúan para modular el dolor. Una de estas zonas del cerebro es la materia gris periacueductal (PAG) en el mesencéfalo, y la otra es una porción de la médula denominada *nucleus raphe magnus* (NRM).[277]

Los estudios del PAG mesencefálico tienen un lugar destacado en el desarrollo teórico de ideas sobre el control del dolor. Aun antes del descubrimiento de los receptores de opiáceos, algunos estudios demostraron que la estimulación eléctrica de esta región generaba en las ratas una analgesia reversible por la naloxona. Estos descubrimientos dieron apoyo inicial a la idea de que estaba en funcionamiento un sistema activo para la reducción del dolor.[278] Cuando también quedó establecido que la adicción a la morfina reducía en gran medida la analgesia producida por la estimulación PAG (en otras palabras, que existía una tolerancia cruzada), fue lógico presuponer que la responsable del fenómeno era una sustancia química natural del tipo de la morfina.[279] Una vez identificadas la encefalina y

[277] A. I. Basbaum y A. L. Fields: "Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry", *Annual Review of Neuroscience* 7, 1984, págs. 309-338.

[278] H. Akil, D. J. Mayer y J. C. Liebeskind: "Antagonism of a stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic *antagonist", Science* 191, 1976, págs. 961-962.

[279] D. J. Mayer y R. L. Hayes: "Stimulation produced analgesia: Development of tolerance and cross-tolerance to morphine", *Science* 188, 1975, págs. 941-

la beta-endorfina en 1975 y 1976, finalmente fue posible confirmar directamente que la estimulación PAG poseía la capacidad de liberar endorfinas en el cerebro.

Dada la eficacia de la estimulación PAG para producir analgesia en estudios realizados con animales, un interrogante crucial era el de saber si un procedimiento similar podría ser de valor terapéutico para pacientes aquejados de un dolor irreductible. Aparentemente, era ahora posible brindar un significativo aliento a pacientes en los cuales la morfina u otros opiáceos en dosis aceptables no habían podido suprimir su dolor constante. Un primer informe sobre el éxito obtenido fue, en 1977, el de un equipo médico conducido por Yoshio Hosobuchi en la Universidad de California, San Francisco.[280] Seis pacientes que padecían dolores provocados por cáncer o alguna lesión nerviosa periférica accedieron a que se les implantasen quirúrgicamente electrodos para estimulación en la región PAG. Estos electrodos eran asegurados al cráneo y conectados por alambres a un receptor de radio de baja frecuencia implantado en el tórax del paciente. Un transmisor manual que funcionaba a pila podía activar el receptor y, a su vez, desencadenar la estimulación PAG; Cinco del total de seis pacientes señalaron el alivio total de su dolor, mientras que el restante sólo habló de un alivio parcial y tuvo que complementar a la estimulación con un analgésico no opiáceo. Ya no era necesario para ellos ingerir drogas opiáceas. Su apetito, capacidad para dormir sin medicación y bienestar general mejoraron todos de manera espectacular. Fue necesario, sin embargo, utilizar el transmisor con cautela, durante breves lapsos y con pausas intermedias: de lo contrario, se descubría que tras cuatro o cinco semanas se producía un efecto de tolerancia; la estimulación comenzaba a ser ineficaz y la cantidad de morfina necesaria para controlar el dolor ascendía a niveles superiores que los necesarios antes de la cirugía. Cuando a los pacientes se les administró una breve dosis

943.

[280] Y. Hosobuchi, J. E. Adams y R. Linchitz: "Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone". *Science* 197, 1977, págs. 183-186.

de naloxona, quedaron bloqueados los efectos de estimulación PAG, de modo que quedó en claro que el alivio del dolor se lograba por medio de un sistema de endorfinas.

Alrededor de un año después, el neurocirujano Donald E. Richardson, del Centro Médico de la Lousiana State University, en Nueva Orleans, junto con Iluda Akil, John Hughes y Jack Barchas, lograron efectos similares con la estimulación PAG en otro grupo de pacientes. En su estudio, descubrieron que la estimulación producía un aumento en lo que se denominaba "material del tipo encefalina" en el líquido cerebroespinal.[281] Hosobuchi y sus colegas investigadores en el Instituto Salk también informaron sobre una modificación bioquímica en el fluido cerebroespinal de su paciente, sólo que en su caso no se trataba de la encefalina sino de un aumento en la beta-endorfina. La beta-endorfina en los estudios de Hosobuchi ascendió de dos a siete veces el nivel anterior a la estimulación.[282] Si bien no coincidían acerca de cuál era con exactitud la sustancia endorfina afectada, los dos estudios demostraron que el tratamiento clínico del dolor podía estar asociado con los recursos de endorfina del organismo. La estimulación cerebral efectivamente había aumentado el nivel de funcionamiento de la endorfina, paralelamente a su capacidad para aliviar el dolor,

Los datos de Richardson revelaron que-los niveles de base de sus pacientes eran anormalmente bajos y que la estimulación PAG podía interpretarse en el sentido de elevar de nuevo los niveles hasta un punto normál.[283] La implicación era que los pacientes que padecían el tipo de dolor orgánico tratable por drogas opiáceas o por estimulación PAG adolecían de una insuficiencia básica en sus sistemas de endorfinas para el con-

[281] H. Akil y otros: "Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgetic focal stimulation". *Science* 201.1978, págs. 463-465.

[282] Y. Hosobuchi y otros: "Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive beta-endorphin in ventricular fluid", *Science* 203, 1979, págs. 270-281.

[283] Akil y otros: "Enkephalin-like material".

trol del dolor. En efecto, podía decirse que esos pacientes habían perdido la capacidad normal para producir niveles aceptables de endorfinas.

El apoyo a la idea de una insuficiencia de endorfinas en casos de dolores crónicos procede de áreas diversas de investigación. Algunos investigadores suecos, por ejemplo, han registrado una correlación por lo general negativa entre los niveles de endorfina en el fluido cerebroespinal y el grado de dolor acusado en el individuo: es decir que el dolor registrado tendía a ser menos intenso cuando los niveles de endorfina eran elevados, y viceversa.[284] En un estudio del investigador médico Charles W. Denko, de Case Western Reserve University, en Cleveland, los niveles de endorfina en el suero, medidos en muestras de sangre de pacientes que sufrían de artritis o de gota, eran como promedio entre un 30 y un 86 por ciento inferiores a los niveles de los controles normales.[285] Denko advirtió que algunos pacientes de gota casi no poseían ninguna endorfina detectable en el suero. Él conocimiento de que ciertas formas de dolor crónico pueden identificarse con una insuficiencia de endorfinas hace pensar en futuras posibilidades clínicas para remediar el problema bioquímico. Todavía no se ha dado respuesta al interrogante de si el mejor tratamiento radica en el método neuroquirúrgico de la estimulación PAG o en una inyección directa de endorfinas.

Poca duda cabe de que compartimos con otras especies animales la capacidad de volvernos analgésicos en situaciones en que los recursos del cuerpo deben enfrentar a algún tipo de factor estresante. En este sentido, muchos de entre quienes sufren de dolores crónicos, por una razón u otra, son víctimas de la falla de un sistema de endorfinas que originariamente estaba dirigido a proteger el organismo en circunstancias estresantes

[284] B. Almay y otros: "Endorphins in chronic pain: Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes", *Pain* 5, 1978, págs. 153-162.

[285] J. Kangilaski: "Beta-endorphin levels lower in artritic patients", *Journal of the American Medical Association* 246, 1981, pág. 203.

temporarias a breve plazo. La constancia de un estímulo doloroso sencillamente no parece haber sido característica del ambiente que un sistema de endorfinas debía manejar. En algunos individuos, tal como se mencionó anteriormente, el sistema operativo de endorfinas literalmente ha sufrido un colapso. Sólo por medio de extraordinarias intervenciones médicas, al parecer, puede recapturarse la eficacia de un proceso bioquímico desarrollado a lo largo de cientos de millones de años.

Las endorfinas en la acupuntura

Hace más de dos mil años, los chinos desarrollaron un método de analgesia denominado acupuntura (figura 17). Esta técnica se basa en la inserción de agujas en la piel, en puntos del cuerpo definidos con precisión. A veces la aguja se hace rotar; otras, se la calienta, o estimula eléctricamente, de modo que son afectadas las terminaciones nerviosas más próximas. Aunque la eficacia de la acupuntura para producir analgesia (a menudo en zonas del cuerpo muy alejadas de los puntos donde se inserta la aguja) quedó demostrada desde hace tiempo en Oriente, la práctica sólo recientemente ha sido aceptada por la medicina occidental.[286] Sencillamente, para los científicos no orientales era un insondable misterio el hecho de que la inserción de largas agujas en puntos específicos de la piel, junto con la estimulación de fibras nerviosas, pudiera detener la percepción del dolor. Por lo menos la nueva comprensión alcanzada acerca del procesamiento del dolor en la última década ha permitido acercar la práctica de la acupuntura a la gran corriente de las prácticas médicas occidentales.

[286] Tal vez el tributo más revelador del nuevo status de la acupuntura sea el hecho de que, en California, los pacientes que reciben ese tratamiento actualmente son pasibles de reembolso por medio de las principales compañías de seguros.

17. Diagrama tipo de acupuntura, de Kana yomi jushikei, *por Kawatsu, publicado en Osaka en 1805. (Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, Maryland.)*

El primero en demostrar la conexión con las endorfinas en la analgesia producida por acupuntura fue David Mayer en 1974. Demostró que cuando el punto denominado ho-ku en la

acupuntura, situado entre el pulgar y el dedo índice, se-estimulaba con agujas, podía inducirse un considerable grado de analgesia en los dientes (25 por ciento), efecto que era completamente reversible por la naloxona.[287] También se descubrió que el punto ho-ku era eficaz para producir analgesia por medio de la acupuntura en los ratones (en un sitio análogo, entre el primero y segundo dígito de la pata delantera). En una serie de estudios realizados por Bruce Pomeranz en la Universidad de Toronto, aplicando acupuntura en estos animales, se identificaron y observaron células específicas en el cerebro que respondían a los estímulos normales del dolor. La descarga de impulsos nerviosos de estas neuronas se volvía más lenta durante la aplicación de acupuntura.[288]

Interesa observar, no obstante, que cuando se administraba corriente eléctrica para estimular las agujas, el mecanismo inherente a la analgesia se daba en función de la frecuencia eléctrica de la corriente. Con las más bajas frecuencias se producía cierto grado de analgesia, reversible por medio de la naloxona. Con frecuencias más elevadas, la analgesia era mayor, y dejaba de ser reversible con la naloxona. Por el contrario, este último tipo de analgesia sólo era reversible por un antagonista de la serotonina neurotransmisora.[289] De este modo la acupuntura parecía brindar alivio por dos mecanismos diferenciables, un nivel moderado por medio de las endorfinas y un nivel más llamativo por medio de la serotonina. El hecho de que la serotonina participe del mecanismo de analgesia lograda por acupuntura es coherente con otros estudios sobre el control del dolor. Hosobuchi, en su tratamiento del dolor por medio de la estimulación PAG, descubrió que sus pacientes desarrollaban menos signos de tolerancia si previamente se les había administrado

[287] D. J. Mayer: "Pain inhibition by electrical brain stimulation: Comparison to morphine", *Neurosciences Research Program Bulletin* 13, 1975, págs. 94-100.

[288] B H. Pomeranz y D. Chiu: "Naloxone blockade of acupunture analgesia: Endorphins implicated", *Life Sciences* 19, 1976, págs. 1757-1762.

[289] R. S. S. Cheng y B. H. Pomeranz: "Electroacupunture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms: Endorphin and non-endorphin systems", *Life Sciences* 25, 1979, págs. 1957-1962.

una forma precursora de serotonina, el aminoácido 1-triptofan. En estudios sobre la analgesia inducida con morfina en animales, la eficacia de este opiáceo fue aumentada con inyecciones de serotonina. A partir de estas observaciones puede razonablemente llegarse a la conclusión de que la serotonina comparte con las endorfinas algunos de los mismos circuitos neurales básicos implicados en el control del dolor.[290]

Las endorfinas y el nacimiento

En el esquema evolutivo de las cosas hay una sola palabra clave: la reproducción. Hasta la más leve disminución en la capacidad reproductiva puede tener efectos devastadores: el potencial de extinción nunca debe tomarse a la ligera. En el caso de casi todos los mamíferos, lo que satisface esas necesidades evolutivas es el nacimiento de cachorros vivos. Pero a fin de que sea así, debe completarse un período de gestación relativamente prolongado (de apenas 12,5 días en las zarigüeyas de Virginia, y de hasta 645 días en los elefantes) en el cuerpo de la hembra, y durante el parto, las crías deben ser empujadas desde el útero a un canal que se va ensanchando considerablemente para permitir su entrada al mundo. Todos estos procesos inducen un stress biológico en la madre, y no es de extrañar que participen las endorfinas.

Durante el período de gestación en la mayoría de los mamíferos, es la placenta la que permite la necesaria nutrición para el desarrollo del feto. La placenta contiene una molécula precursora crucial, la POMC, de la cual derivan la beta-endorfina, la met-encefalina y la ACTH. Es razonable inferir que estos péptidos funcionan como agentes de analgesia básica. Alan Gintzler, de la Universidad de Columbia, descubrió que las ratas preñadas se vuelven analgésicas ya para el sexto día de un período de gestación de veintidós (con altísimo grado de analgesia en el curso de las cuarenta y ocho horas previas al parto),

[290] M. Fitzgerald: "Monoamines and descending control of nociception", *Trend in Neurosciences* 9, 1986, págs. 51-52.

con efectos reversibles por medio de la naltrexona, versión de la naloxona de efectos muy prolongados.[291] En la placenta humana se dan pautas similares. La beta-endorfina y la met-encefalina están presentes en el tejido y sangre de la placenta en niveles más elevados de lo habitual durante el embarazo y el parto.[292] Huda Akil descubrió que, cuando estaba embarazada, sus propios niveles de endorfina eran elevados:

> Llevé a cabo un estudio tomando muestras de mi propia sangre y de la de varias otras personas, mujeres embarazadas, y comencé a estudiarlas desde los seis meses de embarazo hasta el día del parto. Stan Watson [su marido y colega investigador] recogió... mi sangre en diversas etapas durante y después del parto, y lo que descubrimos fue que durante el embarazo, ya para los seis meses y posiblemente antes, no sé, la beta-endorfina por cierto es muy elevada, más de lo que nunca he visto en la sangre humana normal.[293]

En un estudio más sistemático efectuado en 1982, Cheryl Cahill y Akil registraron una elevación del nivel de beta-endorfina del plasma durante el embarazo, que era aun mayor durante el parto, así como una significativa disminución veinticuatro horas después del nacimiento, aunque no se halló una correlación sistemática con los niveles de percepción del dolor.[294]

Más allá de la importancia de ese aumento de endorfinas para contrarrestar las tensiones del nacimiento de una criatura viva con sus poderes analgésicos, algo más sucede; algo más que debemos considerará Cuando desaparece el dolor, hay una nueva vida que cuidar. Para el recién nacido se inicia un período en que está totalmente desvalido, y con el fin de asegurar

---

[291] A. B. Gintzler: "Endorphin-mediated increases in pain during pregnancy", *Science* 210.1980, págs. 193-195.

[292] V. R. Sastry y otros: "Occurrence of methionine enkephalin in human placental villus", *Biochemical Pharmacology* 29, 1980, págs. 475-478.

[293] H. Akil: Transcripción de *The Keys of Paradise*, serie "Nova", WGBH Educational Foundation, Boston, 1979.

[294] C. A. Cahill y H. Akil: "Plasmabeta-endorphin-like inmunoreactivity, self-reported pain perception and anxiety levels in women during pregnancy and labor", *Life Sciences* 31, 1982, págs. 1871-1873.

la supervivencia de esa nueva generación debe haber garantías de cuidados y protección materna. El hecho en sí configura una diferencia crucial entre especies reptilianas y mamíferos. Tal como señaló MacLean, la "transición de reptiles a mamíferos [los cuales] desarrollaron una relación íntima entre madres y crías, representa un gran salto en la evolución, ¡un verdadero salto cuantitativo! A diferencia de lo que ocurre con las aves, la continuada evolución de los mamíferos tiene como característica distintiva el progresivo aumento del tiempo y cuidados brindados a los recién nacidos".[295]

18. Madre con recién nacido, media hora después del parto. (Cortesía doctor Charles F Levinthal y señora.)

En función de la teoría triádica de MacLean, ese salto cuantitativo en la conducta ha estado asociado con el segundo avance de importancia en el desarrollo evolutivo del cerebro: la aparición del sistema límbico. Es posible considerar algo igualmente significativo: la aparición de un nuevo papel de las

[295] P. D. MacLean: "Brain evolution relating to family, play and the separation cells'. *Archives of General Psychiatry* 42, 1985, págs. 405-417. Cita en pág. 407.

endorfinas en el cerebro. Este papel ya no estaría asociado solamente con los aspectos hostiles del propio ambiente sino que se centraría en las conductas y relaciones sociales que conforman la esencia de la vida de los mamíferos. Un monumental proceso evolutivo lentamente volvería a enfocar al organismo hacia su ambiente, en vez de apartarlo de él. Desde los movimientos faltos de goce asociados con el stress por la pura supervivencia en el mundo protorreptiliano emergerían las gozosas emociones asociadas con los vínculos sociales. De la bioquímica de la analgesia surgiría una bioquímica del refuerzo social. Las endorfinas ocuparán una posición central en esa nueva etapa en dirección al paraíso.

VII. SEGUNDO PASO HACIA EL PARAISO: BIENESTAR SOCIAL, ALIENACIÓN Y ADICCIÓN

Hay algo, al estar cerca de hombres y mujeres
y contemplarlos, y sentir su contacto y olor,
que complace mucho al alma. Todas las cosas
complacen al alma, mas éstas la complacen mucho.

WALT WHITMAN,
"I Sing the Body Electric", 1855

"Es una fantasía disparatada", dijo cierta vez Candace Pert en el curso de una entrevista, "pero resultaba muy interesante imaginar a un feto que flotase en derredor con sus receptores de opiáceos cargados de endorfinas endógenas. Un feto en esa posición estaría muy somnoliento, muy relajado. Su motilidad gastrointestinal se vería suprimida, en calma. Tampoco respiraría; no queremos que respire cuando está en el útero rodeado de líquido; queremos que respire cuando salga. Es fascinante... pensar en el feto en este dichoso estado prenatal medicado por la beta-endorfina".[296]

No es un mal lugar donde estar, por lo que se ve. Y basta para convocar el apoyo de esos psicólogos que hablan del deseo inconsciente de retornar al útero. Hay aquí, por lo menos, una razón neuroquímica para hacerlo. Sin embargo, llega el momento en que debemos crear nuestro propio refugio seguro, fuera del cuerpo de la madre. Como mamíferos, somos, por definición, alimentados con la leche materna (o, en el caso de algunos seres humanos, por un moderno equivalente). Si se producen nacimientos múltiples (como ocurre típicamente con la mayoría de los mamíferos pequeños), habrá una unidad social

[296] C. Pert: Transcripción de *The Keys of Paradise*, serie "Nova", WGBH Educational Foundation, Boston, 1979.

en la cual crecer y desarrollarse, protegidos por la madre. Todo lo contrario de la aparición de un reptil recién nacido en el mundo. Como lo señalara MacLean: "La cría del dragón Komodo debe treparse a los árboles durante el primer año de vida para evitar ser devorado, en tanto que las lagartijas arcoíris inmaduras deben ocultarse entre las matas para no sufrir un destino similar".[297]

El desarrollo de la especie mamífera, al menos, puso fin a esos hábitos de potencial canibalismo cuyas víctimas eran las crías. Sólo en circunstancias totalmente fuera de lo común, como en casos de superpoblación u otras fuertes perturbaciones en las necesidades territoriales de la madre reciente, tenemos ocasión de observar casos en que los mamíferos hembras llegan a matar o a ignorar totalmente a sus crías. En tales casos, dicha conducta aberrante puede ser interpretada como parte de una respuesta generalizada de stress, que posiblemente refleje una involución hacia una anterior etapa evolutiva.

La mayoría de los paleontólogos coinciden en que los primeros mamíferos eran criaturas nocturnas, que se ocultaban de la vista de los dinosaurios depredadores bajo la protección de la oscuridad. A diferencia de los reptiles, cuya separación de los progenitores era vital para la cría, y cualquier vocalización o chillido de ésta hubiese tenido calamitosas consecuencias, MacLean propone la teoría de que, para los cachorros de mamíferos, la *separación misma* habría sido catastrófica, y la producción de alguna señal auditiva habría constituido una conducta importante con el fin de mantenerse en estrecho contacto con la madre. El grito que anuncia la separación (particularmente en la oscuridad) es lo que habría conseguido reunir nuevamente a la madre y el recién nacido, y así se procuraría la seguridad y alimentación de este último (figura 19). El grito de separación representaría, por lo tanto, la forma más primitiva y básica de vocalización de los mamíferos, que incluso eclipsaría

[297] P. D. MacLean: "Brain evolution relating to family, play, and the separation call", *Archives of General Psychiatry* 42,1985, págs. 405-417. Cita en pág. 411.

al aullido provocado por el hambre, relegándolo a un segundo plano.[298]

Otra característica emergente en esta etapa de la evolución parece haber sido la conducta de juego social. En ninguna especie reptiliana existente hoy en día hallamos una conducta de juego, y es improbable que la haya habido en cualquier otra etapa de evolución de los reptiles. Los mamíferos, por el contrario, despliegan esta conducta de manera casi universal, como componente de una sociabilidad generalizada dentro de la unidad familiar. Parece ser parte del desarrollo emocional del pequeño mamífero, que emprende juegos con sus hermanos.

Cuidados maternos, vocalización y juego social: un trío de conductas nunca vistas anteriormente en el mundo de la naturaleza, ni siquiera a título individual, y mucho menos en combinación. Aquéllas representan un elemento acendrado en la vida de los mamíferos, que marca un profundo distanciamiento respecto de la conducta de sus predecesores evolutivos. Dadas estas vastas modificaciones en la conducta, no es asombroso que, en algún momento de la historia evolutiva, haya habido también una sorprendente modificación en la anatomía del cerebro. Comenzó entonces el desarrollo de nuevas estructuras neurales, conocidas colectivamente como sistema límbico, que literalmente rodearon al antiguo tronco cerebral protorreptiliano. Nunca podremos saber si las nuevas necesidades en la conducta de estos mamíferos produjeron el desarrollo evolutivo en el cerebro, o todo lo contrario: si las nuevas estructuras cerebrales produjeron la evolución de la conducta. No obstante, es evidente que hace más de 100 millones de años[299] se produjo una innovación significativa en la evolución cerebral, con la segunda fase del eventual cerebro triádico del que habla MacLean.

Paul Broca, el célebre médico e investigador francés cuyos descubrimientos iluminaron tantas áreas de la psicología y la neurología, examinó en un trabajo escrito en 1878 las implica-

[298] *Ibid.*

[299] *Ibid.*

ciones de lo que denominó "el gran lóbulo límbico" del cerebro. El término proviene del latín *limbus*, que significa "borde o margen", porque el tejido cerebral parecía rodear a un centro. De modo característico, el científico se adelantó en mucho a su tiempo al observar que este lóbulo límbico era un denominador común en los cerebros de todos los mamíferos (figura 20).[300] Actualmente los especialistas en neuroanatomía hablan de un *sistema* límbico, por cuanto hay un agrupamiento interconectado de estructuras cerebrales que incluye al "gran lóbulo límbico" de Broca. Las estructuras más destacadas son amígdalas, *septum pellucidum*, hipocampo y corteza cingulada, todas las cuales interactúan con el hipotálamo como integrador de las respuestas emocionales. Cuando se provocan lesiones experimentales en la corteza cingulada, específicamente, se pierden una serie de conductas mamíferas asociadas con los cuidados maternos, la vocalización y el juego social.[301] La porción cingulada del sistema límbico parece vital para la gran transición en la conducta que los mamíferos pudieron efectuar.

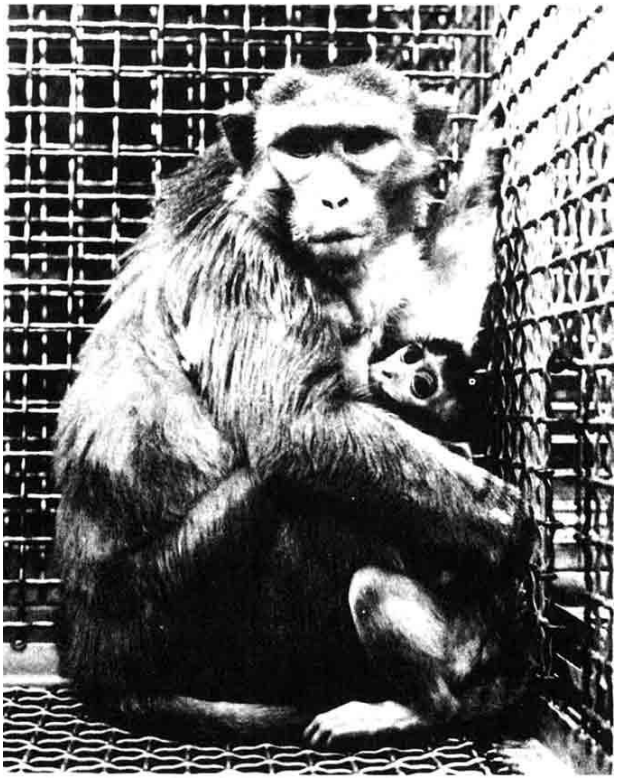
Con el desarrollo del sistema límbico, podría también decirse que comenzó a manifestarse una nueva tendencia en la actitud emocional del animal hacia el ambiente que lo rodea. Sin abandonar el instinto reptiliano de territorialidad y una actitud en general defensiva hacia el ambiente, los mamíferos podían desarrollar ahora una tendencia hacia la socialización y la crianza.[302] Al parecer no es por coincidencia, como veremos, que el sistema límbico dé la clave para entender la base neural de la conducta dirigida hacia la *recompensa* (por contraste con

[300] Broca: "Anatomie comparé des circonvolutions cérébrales: Le grande lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères", *Revue d'Anthropologie* 1, 1878, págs. 385-498.

[301] MacLean: "Brain evolution".

[302] El psicofisiólogo Robert Isaacson ha dado al sistema límbico el nombre de Leteo, por el río mitológico griego que corría por el Hades, y cuyas aguas producían una pérdida de memoria en quienes las bebían. Isaacson ve en estas estructuras una manera de inhibir los recuerdos ancestrales del cerebro protorreptiliano [R. L. Isaacson: *The limbic system*, Nueva York, Plenum, 1974].

la dirigida hacia el *castigo),* ni que dicho sistema contenga algunas de las más elevadas concentraciones de receptores de opiáceos y endorfinas en el cerebro.

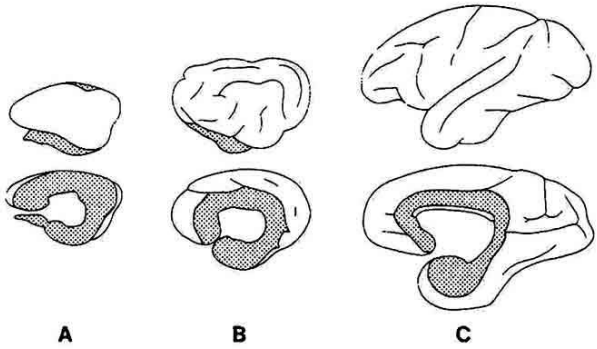


19. El íntimo contacto físico de la mona con su hijo es un elemento fundamental para el normal desarrollo emocional (Harlow Primate Laboratory, University of Wisconsin.)

Las endorfinas y el bienestar social

"Cuando los mamíferos optaron por una vida en familia", ha dicho recientemente MacLean, "prepararon la escena para una de las formas más penosas de sufrimiento. Una condición

que, para nosotros, hace que resulte tan penoso el ser mamíferos, es el tener que soportar la separación o alejamiento de los seres queridos y, finalmente, el aislamiento total de la muerte... Esto nos hace ver qué criaturas tan solitarias básicamente somos. Como miembros de la clase de los mamíferos, hallamos la más cálida compañía dentro del seno de la familia humana."[303]



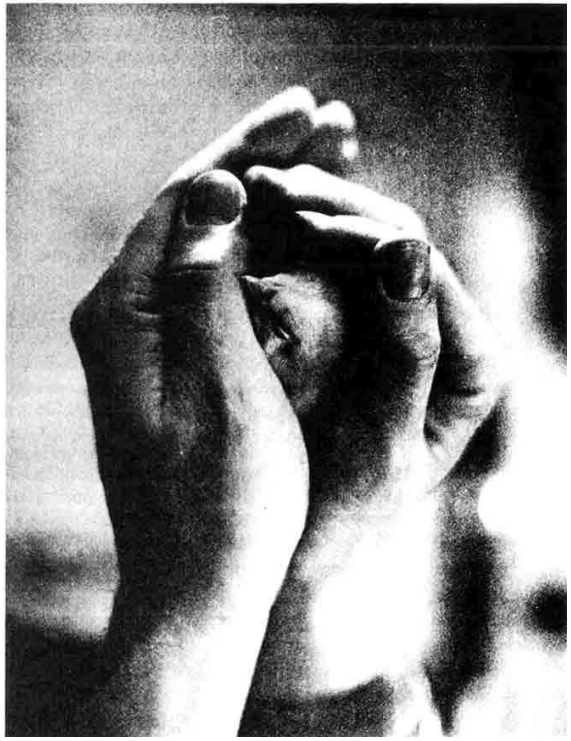
20. Características en común del sistema límbico en tres niveles de evolución cerebral: (A) conejo, (B) gato y (C) mono. (De P. D. MacLean "Estudios sobre el sistema límbico, el 'cerebro visceral' y su incidencia sobre los problemas psicomotrices", en E. D. Wittkower y R. A Cleghorn, comps., Recent Development in Psychosomatic Medicine, Londres, Pitman Medical?, 1954, págs. 101-125)

Probablemente no haya una escena más desgarradora, en la experiencia humana, que el llanto persistente y el pánico experimentado por un bebé o niño pequeño cuando se lo separa de su madre. Muchos animales exhiben la misma conducta en circunstancias similares.

Se la denomina angustia de separación. La vocalización y agitación son inmediatas y reflejas, aparentemente como respuesta a la activación de circuitos neutrales innatos en el sistema límbico. La necesidad del animal de recobrar la seguridad y el bienestar en el seno de su familia, se ha dicho, es más fuerte

[303] MacLean: "Brain evolution", pág. 415.

aún que necesidades físicas básicas resultantes de la privación de alimentos o de agua.[304]



21. "Nido" simulado para un pollito. El cálido contacto físico hace que cierre los ojos. (Gentileza del doctor Jaak Panksepp, Bowling Green State University, Ohio.)

Las pruebas de un vínculo entre las endorfinas del cerebro y el concepto de bienestar social comenzaron a surgir en 1978 a partir de experimentos del psicofisiólogo Jaak Panksepp, en la Bowling Green State University, Ohio. Cuando se adminis-

[304] J. Panksepp y otros: "Endogenous opioids and social behavior", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 4, 1980, págs. 173-487.

tró morfina a cachorritos de perro y a conejillos de Indias, acusaron menos inclinación a lanzar chillidos al ser separados de sus madres: se reducían los síntomas de la angustia de separación. Sin embargo, estos animales no se mostraban aletargados como consecuencia de la morfina: sencillamente, se comportaban de la misma manera que antes de la separación.[305] Era como si el opiáceo actuara como equivalente farmacológico de la presencia materna. La naloxona, por el contrario, aumentaba la frecuencia de los chillidos ante la separación. Este efecto opuesto de la naloxona señalaba el papel de las endorfinas en esta conducta crítica de vinculación social. Ninguna otra droga (incluidos algunos de los principales medicamentos antipsicóticos y ansiolíticos) o péptido podía producir efectos más poderosos que los opiáceos en la conducta de angustia por la separación.

Panksepp demostró que estos efectos de los opiáceos no se circunscribían tan sólo a los mamíferos. La asociación con los opiáceos también se veía en dos conductas interrelacionadas de una especie igualmente evolucionada diferente a los mamíferos: los pollitos.[306] La primera conducta era la pauta de angustia de separación, y los cambios producidos tras la administración de morfina o naloxona eran similares a los observados en los anteriores estudios. La segunda conducta, específica de esta especie, era la reacción de los pollitos cuando se los sostiene con suavidad en la palma ahuecada de la mano de un ser humano. Normalmente, al sostenérselos de esta manera, estos animalitos cierran los ojos en el curso de treinta o cuarenta segundos, y se quedan pacíficamente dormidos, como si estuvieran en un "nido simulado" (figura 21). Las inyecciones de morfina hacían que esta reacción se observara más rápidamente (entre nueve y doce segundos); la inyección de naloxona tenía el efecto opuesto, aumentando el intervalo hasta unos 76 a 124 segundos. Una vez más, se interpretó que los opiáceos habían actuado de manera tal de brindar una suerte de consuelo social

[305] *Ibid*.

[306] J. Panksepp y otros: "Opioid Blockade and social comfort in chicks", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 13, 1980, págs. 673-683.

ante la separación de la madre. Cuando Panksepp y sus asociados inyectaron las principales formas de endorfinas en los ventrículos del cerebro del pollito, todas las endorfinas produjeron el mismo efecto que la morfina sobre la angustia provocada por la separación.[307]

La influencia de las endorfinas sobre la conducta social puede verse en la entera gama del desarrollo social. Parece iniciarse prácticamente desde el nacimiento. Los endocrinólogos han descubierto quejas endorfinas aumentan el nivel de prolactina, la hormona que controla la producción de leche, en la madre; es posible que se liberen endorfinas mientras se amamanta.[308] Hay, de hecho, una endorfina recientemente descubierta en la leche misma, denominada caso-morfina (llamada así en referencia" a la caseína proteínica láctea), qué podría reforzar aún más el vínculo de la madre con la cría durante el acto de alimentarla.[309]

Panksepp descubrió también una conexión con las endorfinas en la conducta de juego social. Al inyectárseles bajas dosis de morfina a pares de ratas, éstas acusaban una mayor frecuencia en conductas como la de perseguirse, darse empellones y sujetarse la una a la otra, en la versión del juego propia de los roedores. La naloxona hacía que la frecuencia disminuyera.[310]

---

[307] J. Panksepp y otros: "Reduction of distress vocalization in chicks by opiate-like peptide", *Brain Research Bulletin* 3, 1978, págs. 663-667.

[308] M. Gold y otros: "Increase in serum prolactin by exogenous and endogenous opiate: Evidence for antidopamine and anti-psychotic effects", *American Journal of Psychiatry* 135, 1978, págs. 1415-1416.
L. Grandison y A. Guidotti: "Regulation of prolactin release by endogenous opiates", *Nature* 270, 1977, págs. 357-359.

[309] V. Brantl y H. Teschemacher: "A material with opioid activity in bovine milk and milk products", *Life Sciences* 28, 1981, págs. 1903-1909.
P. Kehoe y E. M. Blass: "Behaviorally functional opioid in infant rats: I. Evidence for olfactory and gustatory classical conditioning", *Behavioral Neuroscience* 100, 1986, págs. 359-367.
J. Panksepp y otros: "Casomorphins reduce separation distress in chicks", *Peptides* 5, 1984, págs. 829-831.

[310] J. Panksepp y otros: "Opiates and play dominance in juvenile rats", *Behavioral Neuroscience* 99, 1985, págs. 441-453.
J. Panksepp, S. Sivy y L. Nomransell: "The psychology of play: Theoretical

Según Panksepp, el efecto de las endorfinas sobre el juego social constituye una de entre una serie de influencias que cumplen un papel clave en los aspectos sociales del desarrollo animal. En su opinión, las endorfinas han evolucionado en el sistema límbico con el fin de posibilitar la seguridad y bienestar dentro de la familia de mamíferos.

No se trata de simple coincidencia. Panksepp ha propuesto la teoría de que habría tal paralelo entre el bienestar social y la angustia de separación, por un lado, y el bienestar inducido por el opio y la angustia producida por la abstinencia, por el otro. Los dos fenómenos parecen compartir los mismos sustratos neuroquímicos en el cerebro del mamífero. Cuando los niveles de endorfina son bajos, hay, desde su punto de vista, una tendencia innata a buscar estimulación social. Estos estímulos sociales conducen entonces a liberar endorfinas, lo cual no sólo reduce la angustia de separación sino que también produce un refuerzo o recompensa por las conductas de interacción social.[311] "La impronta de esta progresión evolutiva sigue arraigada en el lenguaje humano y animal", ha dicho. "La semántica de la pérdida social es la semántica del dolor. Duele perder a un ser querido, y lloramos. La separación social hace que los animales jóvenes sean más sensibles al dolor, y entonces emiten chillidos".[312]

Para la especie humana, la experiencia del vínculo y el bienestar social se asocia inevitablemente con la euforia del afecto, la intimidad y el amor humanos (figura 22). Hay también una dependencia en la conducta que se torna intrínseca de nuestras relaciones con personas a las que queremos. El lema "Los abrazos son mejores que las drogas" no sólo puede aparecer en una calcomanía pegada en un automóvil, sino que refiere una verdad básica de nuestra evolución. Uno puede sentir

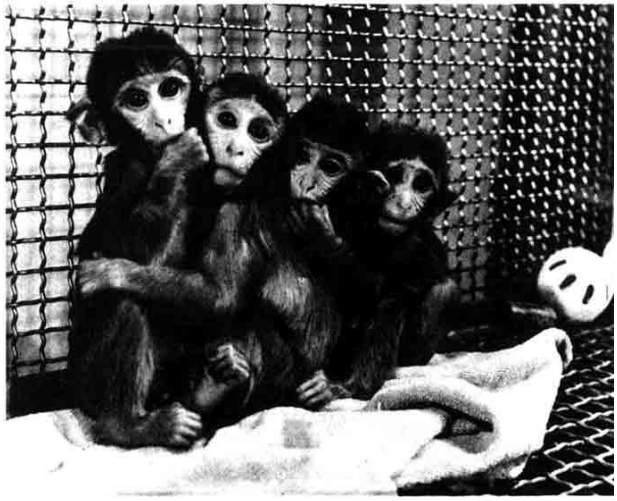
---

and methodological perspectives", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 8, 1984, págs. 465-492.

[311] J. Panksepp: "Brain opioids —a neurochemical substrate for narcotic and social dependence", en *Theory in psychopharmacology*, vol. 1, S. J. Cooper, comp., Londres, Academic Press, 1981.

[312] Panksepp: "Brain opioids", pág. 171.

la liberación propia de un sistema de opiáceos a través de actos que brindan bienestar social o amor, o por opiáceos exógenos, procedentes del exterior. Esta posible comparación puede verse como consecuencia de un importantísimo hecho evolutivo, el desarrollo del sistema límbico, que hace muchos millones de años apartó al organismo del stress negativo de la pura supervivencia y lo impulsó hacia las placenteras emociones y el stress positivo que servirían para reforzar las características de las conductas de un ser social.



22. Cuatro monitos criados sin sus madres se acurrucan unos contra otros durante sus primeros años de vida. (Harlow Primate Laboratory, Universidad de Wincosin.)

Muchas de nuestras experiencias diarias dan testimonio de la eficacia de sus sistemas de refuerzo. Experimentamos placer al sentir que somos parte de una entidad más vasta que nosotros mismos. Nos sentimos seguros en nuestros lazos familiares, y en nuestro sentido de vinculación con grupos definidos según lineamientos sociales, políticos y culturales. Somos capaces de sentir el amor de otros, y hacerlo recíproco. Para la mayoría de nosotros, el mecanismo evolutivo de refuerzo social ha funcionado bien, guiado por la hipótesis de ese equilibrio de sistemas

de endorfinas en el cerebro. Para algunos de nosotros, sin embargo, este equilibrio se ha trastrocado, y las conductas aberrantes resultantes representan a un organismo que se aparta del curso de su evolución mamífera. Tal como veremos, un análisis del funcionamiento de las endorfinas puede arrojar luz sobre estos trastornos.

Paralelos teóricos entre la adicción a los narcóticos y la dependencia social, según Jaak Panksepp

Similitudes entre	
Narcoadicción	*Dependencia social*
Dependencia psíquica	Amor
Tolerancia (a medida que se requieren dosis más altas)	Separación (cuando los ojos del amante comienzan a apartarse)
Angustia de abstinencia	Pérdida de un ser amado
Dolor psíquico	Soledad
Lacrimación	Llanto
Anorexia	Pérdida de apetito
Depresión	Desesperanza
Insomnio	Falta de sueño
Agresividad	Irritabilidad

Las endorfinas y la conducta autista

Hay un extraño y llamativo paralelo entre las conductas asociadas con un elevado nivel de actividad opiácea en el cerebro y los síntomas asociados con el autismo infantil. Las conductas autistas, por ejemplo, incluyen la general falta de llanto, el bebé que no se aferra a los padres, y una incapacidad global para generar respuestas emocionales en las relaciones sociales. En una posterior etapa, el niño autista parece incapaz de asimilar plenamente el impacto del dolor físico, tiende a experimentar escaso deseo de compañía social y acusa una extremada persistencia en una conducta repetitiva que parece independiente de las-recompensas externas. Muchas de estas conductas también se observan en adultos adictos a los opiáceos.James Kalat, de la Universidad del Estado de Carolina del Norte, en 1978, y Panksepp en 1979, desarrollaron de manera independiente la

idea de que estas similitudes tal vez no se den meramente por azar. Propusieron la tesis de que el autismo infantil puede ser causado por una hiperactividad del propio sistema opioide del cerebro del niño.[313] Al haber inicialmente una sobredosis de actividad de las endorfinas, según esta teoría, el niño autista no estaría en condiciones de ser recompensado por las relaciones sociales de la misma manera que un niño normal. En otras palabras, la conducta autista podría representar el hecho de que no hay una necesidad bioquímica de abrirse hacia los demás. Este punto de vista también contribuiría a explicar los dramáticos cambios de estado de ánimo entre los niños autistas, que van de la indiferencia emocional a la intensa angustia, tal como lo expresa Panksepp:

> Si en el cerebro del niño autista hay una sobredosis de opio, entonces cualquier situación que cancele este sistema (por ejemplo, separación de objetos familiares) produciría síntomas como el de la abstinencia en el narcoadicto: pánico intenso, llanto, una insistencia a volver a tener el consuelo de lo familiar. De este modo, algunos niños autistas pueden verse atrapados en un conflicto inexorable. Para preservar su bienestar psicológico, deben mantener la constancia del ambiente que permite la continuidad de su elevada actividad opiácea.[314]

Leo Kanner, el que primero desarrolló el concepto del síndrome autista, ha escrito acerca de la existencia de esos niños en una suerte de Nirvana: su sentido de serenidad, más que de agitación, cuando se los deja solos. Los niños autistas, ha dicho, darían la impresión de "pelear por su soledad y regodearse en la satisfacción que les produce".[315]

---

[313] J. W. Kalat: "Letter to the editor Speculations on similarities between autism and opiate addiction", *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 8, 1978, pág. 477-479.
J. Panksepp: "Point of view: A neurochemical theory of autism". *Trends in Neurosciences* 2, 1979, págs. 174-177.

[314] Panksepp: "Point of view", pág. 176.

[315] L. Kanner: "Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943", *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia I,* 1971, págs. 119-145. Cita en pág. 145.

Dando por sentada la vinculación teórica con una excesiva actividad de las endorfinas, una estrategia promisoria para el tratamiento del autismo estaría en reducir el nivel de endorfinas mediante la administración de un antagonista de los opiáceos a largo plazo, como la naltrexona. Hasta ahora sólo se ha efectuado un limitado número de estudios que examinan los beneficios potenciales de la naltrexona, pero hay datos preliminares de algunos resultados positivos, particularmente en aquellos niños autistas que se autoinfligen heridas.[316]

Endorfinas y depresión

Se estima que entre diez y catorce millones de norteamericanos padecen un grado significativo de depresión, sentimientos que se extienden más allá de los ataques de tristeza, soledad y fatiga que todos nosotros experimentamos de tanto en tanto. Respecto del lado hedonista o placentero de la experiencia humana normal, la depresión es el otro lado de la moneda: la denominada anhedonia, o incapacidad de sentir placer.[317]

La reciente sugerencia de que los sistemas de endorfinas pueden desempeñar un papel en la depresión puede retrotraerse a los escritos de un psiquiatra alemán de fines del siglo XIX y comienzos del XX, Emil Kraepelin, padre de conceptos modernos de la psicología anormal, quien consideraba a los opiáceos (por lo general en forma de láudano) como ayuda terapéutica para los pacientes aquejados de melancolía. Ese enfoque de la depresión se conoció como "cura de opio". Kraepelin evidentemente era sensible, por ese entonces, al potencial de

[316] B. H. Herman y otros: "Role of opioids peptides in autism: Effects of acute administration of naltrexone". (Trabajo presentado en el congreso de la Sociedad de Neurociencia, Washington, noviembre de 1986.)

[317] El extinto psiquiatra Nathan Kline observó una vez que un paciente al que estaba tratando, un ladrón de bancos, exhibía una grave anhedonia, una sensación de falta de valía, e ideas suicidas. El paciente manifestó que la única ocasión en que podía *sentir algo* era cuando robaba un banco [N. Kline: "Introductory remarks", en *Opioids in mental illness*, K. Vereby, comp., Nueva York, Academia de Ciencias de Nueva York, 1982, pág. 433].

abuso de la droga: recetaba dosis en ligero aumento y posterior disminución, de modo que los pacientes no contrajeron dependencia hacia el opio.[318] En fechas posteriores del siglo XX hubo informes, en la literatura de rehabilitación, sobre adictos al opio desintoxicados, que exhibían señales de depresión.[319]

Sobre la base de estas observaciones ha surgido la sospecha de que la depresión podía relacionarse con un bajo nivel de endorfinas en el cerebro o cierta falta de adecuación en las respuestas de las endorfinas en momentos de tensión social. De acuerdo con este punto de vista, una deficiencia en un sistema de endorfinas, que habitualmente alentaría sentimientos de placer y refuerzo, podría conducir a sensaciones de inadecuación y tristeza. Tal vez ocurra que, lejos de acusar un aumento en los niveles de endorfinas y una creciente analgesia en las situaciones de stress, la población de individuos depresivos sería incapaz de recurrir a los mecanismos normales de refuerzo en el cerebro, y padecen en concomitancia una percepción de desvalimiento personal.[320] La recompensa no sería experimentada de la misma manera que en un individuo normal. Pérdidas y fracasos serían generalizados en exceso y exagerados.

Si bien el éxito alcanzado por las drogas antidepresivas desde la década de 1950 en el tratamiento de la depresión ha llevado a que el principal centro de atención se oriente hacia las neurotransmisoras norepinefrina y serotonina (capítulo III), la consideración de un vínculo entre las endorfinas y la depresión también ha generado su propia línea de medicamentos terapéuticos. La droga denominada buprenorfina, por ejemplo, con una mezcla de efectos excitantes e inhibitorios sobre los receptores de opiáceos en el cerebro, resulta ser, tal como re-

[318] E. Kraepelin: *Einführung in die psychiatrische Klinik,* Leipzig, Joh. Ambrosius Barth-Verlag, 1901.

[319] M. S. Gold y otros: "Rapid opiate detoxification: Clinical evidence of antidepressant and antipanic effects of opiates", *American Journal of Psychiatry* 136, 1979, pág. 982-983.

[320] K. A. Miczek, M. L. Thompson y L. Shuster: "Opioid-like analgesia in defeated mice", *Science* 215, 1981, págs. 1520-1522.

cientemente se ha demostrado, un nuevo y promisorio medicamento antidepresivo.[321] Por añadidura, se ha logrado cierto éxito con la administración de beta-endorfinas a los pacientes deprimidos.[322] Es improbable, sin embargo, que un enfoque orientado hacia las endorfinas reemplace a la terapia tradicional con drogas tales como las que actualmente se administran. El tratamiento basado en las endorfinas del cerebro sólo puede ser apropiado para aquellos pacientes que no responden bien a los agentes que actúan sobre los sistemas de norepinefrina y serotonina.

Las endorfinas y el corredor de largas distancias

En toda nuestra cultura hemos reforzado el mito del campeón de atletismo que obtiene una victoria enfrentando factores abrumadoramente nefastos: un héroe sufriente que de algún modo ha trascendido el dolor para finalmente entrar al círculo de los ganadores. Hablamos de "el júbilo de la victoria y la agonía de la derrota" no sólo como suerte de *slogan*, en los medios de comunicación, para aumentar la audiencia de algún evento deportivo, sino como frase que puede lograr su efecto a partir de una base emocional primitiva. Sentimos, en forma visceral, que una victoria física nos puede brindar una experiencia de euforia. El corredor de fondo, o de largas distancias, constituye la quintaesencia de ese objetivo mítico: en su estado puro, no hay necesidad de un equipo especial (fuera de un buen par de zapatillas para correr), no hay reglas, ni siquiera es necesario un público. Se trata de contraponer energía pura a las limitaciones de tiempo y espacio, un cuerpo humano poniendo a

[321] H. M. Einrfch, ÍTVbgt y A. Herz: "Possible antidepressive effects of opioids: Action of buprenorphine", en *Opioids in mental illness,* págs. 108-112.

[322] R. H. Gemer y otros: "Beta-endorphin: Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric patients", *Archives of General Psychiatry* 37, 1980, págs. 642-647.
D. Pickar y otros: "Behavioral and biological effects of acute beta-endorphin injection in schizophrenic and depressed patients", *American Journal of Psychiatry* 138, 1981, págs. 160-166.

prueba los límites de su propia fisiología. A tono con ello se da el hecho de que, en la moderna Olimpíada, el epítome del atletismo heroico sea la Maratón (figura 23). Ella surge de la leyenda del heroico mensajero Feidípides, quien corrió veintidós millas hasta Atenas desde el punto donde había tenido lugar la batalla de Maratón en 490 a. C. y anunció la victoria ateniense con sus palabras finales antes de morir: "Regocijaos, hemos vencido".[323]

Dada la euforia y la excitación que muchos corredores dicen haber experimentado en el curso de una carrera, ha sido tentador relacionar esas sensaciones ("la euforia del corredor") a un aumento en las endorfinas del cerebro. Pero no hay pruebas circunstanciales de que pueda existir esa asociación. Daniel Carr y sus colaboradores del Massachusetts General Hospital, en Boston, por ejemplo, descubrieron que voluntarios sin previo entrenamiento físico que seguían un programa de ejercicios de dos meses producían niveles significativamente más elevados de ACTH, beta-endorfina y su precursora conjunta, beta-lipotropina, en su sistema sanguíneo.[324] En otro estudio, éste para corredores con entrenamiento (un programa de carreras de cincuenta kilómetros por semana para los hombres y veinticinco para las mujeres), los niveles de beta-endorfina en el plasma sanguíneo aumentaron tras una carrera de quince kilómetros hasta niveles tres veces y medio superiores a los niveles medidos inmediatamente antes.[325] Es posible, sin embargo, que los aumentos de endorfina puedan haber sido secundarios en

[323] Tal vez no es tan bien sabido el hecho de que Feidípides probablemente ya estaba cansado cuando inició su famosa carrera hasta Atenas. Previamente había efectuado un viaje de 600 kilómetros ida y vuelta hasta Esparta para procurar ayuda para combatir a los persas. (El ejército espartano se demoró en su trayecto hacia Maratón y llegó cuando los atenienses ya habían ganado la batalla.)

[324] D. B. Carr y otros: "Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women", *New England Journal of Medicine* 305, 1981, págs. 560-563.

[325] E. W. D. Colt, S. L. Wardlaw y A. G. Frantz: "The effect of running on plasma beta-endorphin", *Life Sciences* 28, 1981, págs. 1632-1640.

relación con los aumentos de ACTH (puesto que ambas normalmente son liberadas de modo conjunto), y que podríamos estar viendo aquí una respuesta general al stress propio del ejercicio físico. Por añadidura, ha sido difícil observar una relación coherente entre los datos sobre la euforia y el aumento de endorfinas en sí. Un problema central puede residir en la dificultad de asociar una sensación que varía tanto de un individuo a otro y de un momento a otro, con la medición de una muestra de sangre. No obstante, es plausible que un sistema de endorfinas ' esté implicado en la experiencia de correr.

23. Una pequeña parte de los miles de corredores en la Maratón de la Ciudad de Nueva York. (Barton Silverman /NYT Pictures.)

La vinculación con las endorfinas también es sugerida por el significativo paralelo entre la conducta asociada con niveles extremos de ejercicio y conductas normalmente asociadas con la adicción a los opiáceos. Por ejemplo, las personas que corren entre ochenta y ciento cincuenta kilómetros o más por semana suelen sentir la necesidad de correr su distancia mínima cada día, o de lo contrario enfrentarían el riesgo de sentirse deprimidos e irritables, o de sufrir insomnio o disminución del apetito, síntomas característicos de la abstinencia cuando se dejan de administrar drogas adictivas. Es como si esos corredores adquirieran una dependencia hacia los efectos de correr, como medio de combatir un grado significativo de ansiedad y depresión.

Para algunos, correr puede dar lugar a un intento ritualista por alcanzar algún grado de control sobre el dolor mismo. Un investigador en este campo, el endocrinólogo Edward Colt, observó, como director médico de la Maratón de la Ciudad de Nueva York, a muchos individuos que insisten en correr a pesar de las extendidas fracturas producidas por la tensión en las piernas. Una mujer le dijo que continuaba "porque correr la hacía sentir tan relajada, y creía que los dolores desaparecerían si reforzaba sus piernas con más carreras".[326] El campeón maratonista Alberto Salazar, se dijo, insistía en correr más de ciento cincuenta kilómetros por semana con una fractura no curada provocada por la tensión, y no interrumpía su entrenamiento.[327]

Tal como lo señaló un psiquiatra, la etapa de autosuperación en el ejercicio físico (alcanzado la "euforia del corredor" y cambios positivos en la propia condición física y actitudes mentales) tiene el potencial de conducir a una etapa autodestructiva; "cuando el ejercicio comienza a actuar en contra de uno".[328] Se calcula que alrededor del diez por ciento de los veinte a treinta millones de corredores recreacionales en Estados Unidos pasan a la segunda etapa y se los pueden considerar "corredores obligatorios".[329]

El correr compulsivo y la anorexia nerviosa

Recientes análisis han señalado paralelos entre las conductas de quienes corren porque se sienten obligados a hacerlo, entre los hombres, y las conductas compulsivas de dejarse morir de hambre en los casos de anorexia nerviosa, entre las mujeres. La psiquiatra Alayne Yates y sus colaboradores en la

[326] B. Hathaway: "Running to run", *Psychology Today*, julio 1984, págs. 14-15. Cita en pág. 14.

[327] A. Yates, K. Leehey y C. M. Shisslak: "Running: An analogue of anorexia", *New England Journal of Medicine* 308, 1983, págs. 251-255.

[328] "A psychiatrist s theory of exercise phases: From casual fun to obsesión", *Newsday*, 27 de octubre de 1980, págs. 8-9.

[329] Hathaway: "Running".

Universidad de Arizona descubrieron que, en ambos casos, se registraba una sensación de "euforia", una extraña preocupación por la comida, y un interés insólito por tener un cuerpo delgado.[330] Se da también un similar tipo de depresión tanto en quien corre por obligación como en el paciente anoréxico. Una vez más, el concepto del funcionamiento de endorfinas en el cerebro puede brindar una valiosa clave de una posible base bioquímica para estas conductas paralelas. Tal como dijo Yates:

> Tanto los corredores como los que hacen dietas comunes informan que el ejercicio vigoroso atenúa el hambre y puede aplicárselo para acelerar una dieta. Un determinante único de la atenuación de [las dolorosos sensaciones del] hambre en el paciente anoréxico, fatiga en el corredor de fondo y un estado de conciencia alterada en ambos podría darse con el aumento de las endorfinas en circulación que servirían para modular tanto el estado de ánimo como el dolor.[331]

Tal como lo prevé este punto de vista, se ha descubierto que las famélicas mujeres anoréxicas poseen más elevados niveles de endorfinas en su fluido cerebroespinal que los pacientes de control sin síntomas anoréxicos.[332] También se ha demostrado que cuando el peso del cuerpo anoréxico vuelve luego a ser normal, baja el nivel de endorfinas.[333]

Cabe conjeturar que la depresión experimentada en esas personas refleja una deficiencia general en el modo en que los niveles de endorfinas responden al refuerzo de las conductas sociales. Puede darse el caso de que el aumento de endorfinas, como resultado del *stress corporal* causado por la privación de alimentos y el ejercicio físico, cumpla una importante función a la luz de esta deficiencia. Lamentablemente, sin los habituales mecanismos regulatorios en estos sistemas de endorfinas,

---

[330] Yates, Leehcy y Shisslak; "Running: An analogue".

[331] *Ibid*., pág. 254.

[332] W. H. Kaye y otros: "Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nerviosa", *American Journal of Psychiatry* 139, 1982, págs. 643-645.

[333] D. Pickar y otros: "Clinical studies of the endogenous opioid system", *Biological Psychiatry* 17, 1982, págs. 1243-1276.

las conductas del individuo anoréxico y el corredor "obligado" potencialmente pueden volverse cada vez más extremas y extrañas, como si ninguna autonegación pareciera suficiente. En opinión de Yates, en estas personas hay una inestabilidad básica en el concepto de sí mismas, "como si no pudieran formarse un sentido duradero o absoluto de quiénes son... perpetuado por el miedo de que si uno para, deja de existir".[334] Tal vez sea tan sólo a través del restablecimiento de la propia autoestima y autoidentidad, por el proceso de refuerzo social, en primer término, que pueda quebrarse el círculo vicioso inherente a estas conductas adictivas.

Las endorfinas y la adicción a los opiáceos

Es incuestionable la magnitud del resquebrajamiento individual y comunitario que puede atribuirse al abuso de drogas. La epidemia de la drogadicción en general, y de la adicción a los opiáceos en particular, es una de las realidades sociales de nuestra época. Se ha convertido en una suerte de nudo gordiano que escapa a toda solución fácil. Algunos investigadores en este campo ven en los actuales obstáculos legales y sociales a la disponibilidad de drogas opiáceas el primordial elemento que contribuye a estos problemas sociales. Edward Brecher, uno de los principales exponentes de este punto de vista, ha argumentado que la mejor estrategia está en una reevaluación de las actuales medidas legales y actitudes públicas.[335] Otros han concentrado sus esfuerzos en identificar los importantes factores psicológicos que llevan a la conducta adictiva. Los hay también que buscan en la novedosa comprensión de los sistemas de endorfinas del cerebro una base para explicar el modo en que las drogas opiáceas se tornan adictivas. Desde esta última perspectiva, la inclinación hacia la adicción a los opiáceos podría verse como consecuencia natural de alguna deficiencia interna en el funcionamiento de las endorfinas.

[334] Yates, Leehcy y Shisslak: "Running: An analogue", pág. 255.

[335] E. M. Brecher: *Licit and illicit drugs,* Boston, Little Brown, 1972.

Avram Goldstein, acreditado con frecuencia por la idea de deficiencia de endorfinas, ha trazado una analogía con un diabético incapaz de decir que exista una necesidad física de insulina:

> Si la insulina estuviese disponible (tal vez en un mercado ilícito), la gente normal la hallaría muy desagradable, pues causaría hipoglucemia, debilidad, mareos, etc. Pero los diabéticos descubrirían, con su primera "dosis", que se sienten normales por primera vez en sus vidas, y ciertamente llegarían a cualquier extremo para conseguir insulina de allí en adelante... La morfina experimentalmente administrada [es] desagradable para muchos sujetos normales, por contraste con los efectos euforigénicos en los adictos.[336]

Este punto de vista contribuiría a explicar la desconcertante variabilidad, de un individuo al otro, en el poder adictivo de las drogas opiáceas. De existir una deficiencia de endorfina, no obstante, todavía habría que plantearse en qué circunstancias se precipitaría dicha deficiencia, y si estas circunstancias son ambientales, heredadas genéticamente, o producto de ambos.[337]

La gran variabilidad en la conformación psicológica de los adictos en general limita la posibilidad de dar con una "personalidad adictiva" totalmente definida. No obstante, con frecuencia suelen identificarse algunas características significativas: conducta impulsiva, tendencia a querer una gratificación inmediata, disposición hacia la búsqueda de sensaciones, sentido de alienación social y vulnerabilidad a los efectos elevados

[336] J. Fincher: "Natural opiates in the brain", *Human Behavior* 2, 1979, págs. 28-32.

[337] Ring Lardner efectuó cierta vez la superficial observación de que algunas personas parecen "nacer con dos copas de menos" [*Ibid*.].La frase, sin embargo, rozaba la posibilidad de que la adicción al alcohol puede tener sus raíces en un proceso que determina la necesidad de aquél debido a alguna deficiencia metabólica o bioquímica. No entendemos todavía el mecanismo exacto que explica la adicción al alcohol, mas la teoría de deficiencia sigue siendo una alternativa.

del stress.[338] Algunos investigadores han asociado estas características con experiencias de vida individuales.[339] Lawrence Hatterer, psiquiatra que trabaja activamente en programas para el tratamiento de la adicción, recientemente ha relacionado la inclinación hacia una conducta adictiva con el stress en las relaciones interpersonales inestables:

> Todo adulto adictivo al que he tratado me ha hablado de excesos, incoherencias, carencias o gratificaciones en demasía en los comienzos de su vida. Se iba de un exceso de amor a su falta total, de la protección a la disciplina... con marcados cambios desde el elogio poco realista a la conducta destructiva hipercrítica.[340]

Un destacado teórico sobre el concepto de la adicción, Stanton Peele, ha argumentado que la característica compulsiva en la conducta propia de cualquier forma de adicción está determinada situacional, social y culturalmente. La adicción, a su modo de ver, "es resultaba de un proceso de aprendizaje social dinámico en el que la persona halla gratificante una experiencia porque amengua la urgencia de ciertas necesidades, aunque a la larga daña la capacidad de la persona para abrirse camino y su habilidad para generar fuentes estables de gratificación ambiental".[341]

Con la interpretación del funcionamiento de las endorfinas como refuerzo social, tal como se la ha desarrollado en este capítulo, es posible extender un puente teórico entre el análisis de la adicción como proceso cognoscitivo psicológico y el análisis de la adicción, en la tradición reduccionista, como proceso bioquímico en el cerebro. En los estudios de investigación de Jaak Panksepp, hay datos que apuntan hacia el papel de los sistemas de endorfinas para crear la sensación de pertenencia y

---

[338] B. Nelson: "The addictive personality: Common traits are found", *New York Times,* 18 de enero de 1983, C1, C8.

[339] D. F. Duncan: "Life stress as a precursor to adolescent drug dependence", *International Journal of the Addictions* 12, 1977, págs. 1047-1056.

[340] Nelson: "Addictive personality", pág. C8.

[341] S. Peele: *The meaning of addiction: Compulsive experience and its interpretation,* Lexington, Massachusetts, Lexington Books, 1984, pág. 97.

bienestar social. Si no se permite el desarrollo de refuerzos a partir de lazos interpersonales, entonces los seres que se sienten solitarios y alienados podrían verse inclinados a buscar medios externos para alcanzar ese bienestar social. Esta perspectiva puede entonces reconciliarse con teorías de la adicción que enfocan exclusivamente un nivel de análisis moral, no fisiológico. Sería coherente, por ejemplo, con las ideas recientemente expresadas por Peele acerca del actual estado de nuestra sociedad en lo que respecta a la inclinación hacia una conducta adictiva:

> Si la adicción significa que se rehúye todo intento por alcanzar una serie equilibrada de gratificaciones en la existencia, entonces su aumento significa que hay más gente que halla que sus recursos para salir adelante son insuficientes en relación con los beneficios que, según creen, proporcionaría una activa participación en este mundo. Esta deficiencia crónica puede rastrearse en la falta de hábitos de autosuficiencia, de sentido de la competencia, de una capacidad para tolerar la incomodidad, y de confianza en uno mismo asociada con una ausencia de valores positivos orientados hacia el logro, la experiencia, la sociedad y la comunidad (y, en los casos más extremos de adicción, hacia la salud y el sí mismo).[342]

En el contexto de un modelo de adicción a las endorfinas, podemos ver, en el "refugio en la adicción", una incapacidad en el papel normal de los sistemas de endorfinas para brindar el bienestar y el refuerzo necesario a partir de pautas coherentes de relaciones sociales, y, a su vez, una incapacidad en estos sistemas para brindar un sentido de competencia personal y de control sobre los elementos estresantes en nuestras vidas.[343] Cabe argumentar, en el contexto del modelo triádico, que hemos alcanzado la competencia y control necesarios sobre el stress en nuestro ambiente, así como las recompensas propias de una vinculación social, mediante el desarrollo de sistemas anatómicos en los cerebros protorreptiliano y paleomamífero.

[342] *Ibid*, pág. 157.

[343] Panksepp: "Point of view".

El proceso de adicción, sea en virtud de nuestras propias conductas o de sustancias químicas, puede verse como una falla en esa evolución.

Las endorfinas y el tratamiento de la adicción a los opiáceos

El modelo de deficiencia de endorfinas en la adicción a los opiáceos se basa en la idea de que los receptores de opiáceos son inadecuadamente abastecidos con opioides endógenos, y que a esos mismos receptores se les está suministrando morfina, heroína u otros opiáceos. Además, se ha teorizado que, como consecuencia de ese suministro externo, un mecanismo de retroalimentación desencadena una ulterior reducción en el sistema endógeno: los receptores se vuelven cada vez más dependientes de la ingestión de drogas procedentes del exterior. Al ir perdiéndose gradualmente su fuente endógena de abastecimiento, estos receptores requieren una creciente dosis de drogas para compensar, y se desarrolla un efecto de tolerancia. Si luego se deja de administrar el opiáceo, los receptores quedan sin provisión de ninguna fuente, y los síntomas de abstinencia son consecuencia de este dilema fisiológico.[344] De este modelo operativo de adicción a los opiáceos ha surgido una nueva estrategia de tratamiento para la adicción a ellos: mantenimiento a largo plazo con el antagonista del opiáceo, naltrexona. Ello se basa en el argumento de que, al hacerlo, se podría satisfacer la necesidad que hay en estos receptores de algo que los ocupe, sin producir los efectos eufóricos que los opiáceos externos lograrían si *ellos* estuvieran en los asientos receptores.

La naltrexona (marca de fábrica: Trexan), versión de efectos más persistentes del clásico antagonista de los opiáceos, la naloxona, sería ideal con este fin. Tiene pocos o ningún efecto farmacológico, fuera de bloquear los receptores de opiáceos;

[344] H. W. Kosterlitz y J. Hughes: "Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand", *Life Sciences* 17, 1975, págs. 91-96.
S. H. Snyder: "Opiate receptors and inernal opiates", *Scientific American* 236, 3, 1977, págs. 44-45.

prácticamente carece de efectos tóxicos significativos y no posee "valor en la calle", pues no produce efectos eufóricos en el usuario. La ventaja primaria está en que la naltrexona elimina el ansia de opiáceos; el mantenimiento con naltrexona funciona entonces como manera de proteger al adicto contra el consumo impulsivo de drogas.[345] En el largo plazo, no obstante, el objetivo reside en ayudar a estos individuos a que comiencen a experimentar situaciones de la vida real como no usuarios, y a desarrollar una nueva actitud hacia estilos de vida que vale la pena defender y mantener. Es necesario, en otras palabras, construir sistemas de autorrefuerzo en un ambiente social que pueda sustentar al individuo durante toda su existencia.[346]

Otra aplicación importante de los antagonistas de los opiáceos se ha dado en el proceso de desintoxicación. Cuando al adicto se le retiran gradualmente los niveles de mantenimiento de metadona, o se lo sujeta a una abstinencia total de heroína, aquél sufre síntomas de intensa desazón, sudores fríos, escalofríos, temblores incontrolables y un ansia poderosa de la droga que se le ha retirado. El procedimiento suele durar una semana o algo más. Al aplicarse inyecciones dé naloxona, sin embargo,

---

[345] A. Goldstein: "Naltrexone in the management of heroin addiction: Critique of the rationale", en *Narcotic antagonists: Naltrexone progress report, NIDA research monographs, No. 9*, D. Julius y P. Renault, comps., Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1976.

[346] Fuera de su aplicación en programas de rehabilitación, se ha descubierto que los antagonistas de los opiáceos son inmensamente útiles en situaciones de emergencia. La naloxona (marca: Narcan), por ejemplo, se ha convertido en tratamiento común para pacientes comatosos que se han administrado una sobredosis de heroína. También es eficaz para revertir la caída en la presión sanguínea tras sufrir pérdida de sangre o una depresión sanguínea tras sufrir pérdida de sangre o una depresión en la respiración tras una fuerte borrachera o intoxicación con barbitúricos [A. I. Faden y J. W. Holaday: "Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock", *Science* 205, 1979, págs. 317-318.
D. B. Jefferys, R. J. Flanagan y G. N. Volans: "Reversal of ethanol-induced coma with naloxone", *Lancet* 14, 1980, págs. 308-309.
R. A. Moore y otros: "Naloxone: Underdosage after narcotic poisoning", *American Journal of Disabilities in Childhood* 134, 1980, págs. 156-157.
S. C. Sorenson y K. Mattison: "Naloxone as an antagonist in severe alcohol intoxication", *Lancet* 12, 1978, págs. 688-689.].

ha sido posible reducir el período de desintoxicación a un día o dos, permitiendo que los pacientes efectúen la transición de la dependencia de los opiáceos al mantenimiento con naltrexona dentro de las cuarenta y ocho horas de su última dosis de opiáceo.[347] Con un antagonista del opiáceo, los síntomas de abstinencia lamentablemente siguen presentes, pero el lapso durante el cual se sufren estos síntomas es reducido en gran medida. Por cierto, los síntomas de abstinencia en sí pueden ahora encararse, gracias al reciente desarrollo de una droga no opioide denominada clonidina.[348]

La aplicación de clonidina (marca: Catapres) para reducir los síntomas de abstinencia es resultado directo de una creciente comprensión del modo en que los péptidos opioides interactúan con toda una serie de otros sistemas bioquímicos en el cerebro. En este caso, una pequeña región del puente de Varolio, el *locus ceruleus* (literalmente, "punto azul", desde que por primera vez los especialistas en anatomía advirtieron que tenía un color azulado), tiene una elevada concentración de receptores sensibles tanto a las endorfinas como a la norepinefrina.[349] En estudios con animales, los investigadores han descubierto que la estimulación eléctrica o química de las neuronas en el *locus ceruleus*, produce temor y ansiedad prácticamente idénticos a los síntomas provocados por la abstinencia de las drogas opiáceas. Puesto que los opiáceos inhiben las neuronas noradrenérgicas (las sensibles a la norepinefrina), el *locus ceruleus* se mantiene inactivo mientras el individuo es adicto a los opiáceos.[350] Cuando se retiran las drogas, las neuronas noradrenérgicas retoman de golpe un estado hiperactivo,

[347] R. B. Resnick y otros: "Naloxone-precipitated withdrawal: A method for rapid induction onto naltrexone", *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 214, 1977, págs. 408-413.

[348] M. S. Gold y otros; "Clonidine in acute opiate Withdrawal", *New England Journal of Medicine* 302, 1980, págs. 1421-1422.

[349] D. E. Redmond y J. H. Krystal: "Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs", *Annual Review of Neuroscience* 7, 1984, págs. 443-478.

[350] C. M. Pepper y G. Henderson: "Opiates and opioid peptides hyperpolarize locus coeruleus neurons in vitro", *Science* 209, 1980, págs. 394-396.

nivel que produce los síntomas de abstinencia. La clonidina y otras drogas similares pueden inhibir a estas células hiperactivas y reducir la intensidad de los síntomas.[351] Así, con una aplicación combinada de clonidina, y naloxona o naltrexona, ha sido posible brindar un tratamiento relativamente rápido, seguro y eficaz para los casos de abstinencia de esas drogas.[352] Más allá de ello, sin embargo, el diagnóstico depende en gran medida del individuo. Dentro de un modelo cognoscitivo, tal como Peele lo ha expresado elocuentemente, el camino de regreso de la adicción significa el retorno a una vida de refuerzos sociales.

> Los mejores antídotos para la adicción son el goce y la competencia: el goce como capacidad de complacerse con la gente, las actividades y los objetos a nuestro alcance; la competencia como capacidad para dominar partes importantes del ambiente, y la confianza en que nuestras acciones determinan una diferencia para nosotros y para los demás.[353]

Dentro del modelo de adicción aquí desarrollado, la ruptura de la dependencia a los opiáceos requiere un movimiento de regreso al funcionamiento normal de los procesos de la endorfina en el cerebro.

---

[351] C. Llorens y otros: "Hypersensitivity to noradrenaline in cortex after chronic morphine: Relevance to tolerance and dependence", *Nature*. 274, 1978, págs. 603-605.

[352] D. S. Charney y otros: "Clonidine and naltrexone: A safe, effective, and rapid treatment of abrupt withdrawal from methadone therapy", *Archives of General Psychiatry* 39, 1982, págs. 1327-1332.
C. E. Riordan y H. D. Weber: "Rapid opiate detoxification with clonidine and naloxone", *Lancet* 14, 1980, págs. 1079-1080.

[353] Peele: Meaning of addiction, pág. 157.

VIII. TERCER PASO HACIA EL PARAÍSO: LA BÚSQUEDA DE COHERENCIA Y DE CERTIDUMBRE

Nada hay más maravilloso, en los quince mil millones de neuronas del cerebro humano, que su capacidad para convertir pensamientos, esperanzas, ideas y actitudes en sustancias químicas. Todo comienza, por lo tanto, con las creencias. Lo que creemos es la más poderosa opción de todas.

NORMAN COUSINS,
Human Options, 1981

¡Qué gran obra es el hombre!, ¡cuán noble su razón!, ¡cuán infinita su facultad!

WILLIAM SHAKESPEARE,
Hamlet, 1602

Para el bebé humano recién nacido, el mundo dista de ser coherente y previsible, pero también está igualmente lejos de lo que William James, el psicólogo norteamericano del siglo XIX, denominara "una gran confusión, creciente y zumbante".[354] Sabemos ahora que los recién nacidos poseen un sistema de percepción mucho más desarrollado de lo que creíamos. Las expresiones faciales, por ejemplo, pueden ser imitadas por bebés de apenas dos o tres semanas de vida.[355] Un triángulo negro en el campo visual de un bebé hace que fue la mirada en uno de sus vértices durante varios segundos, como si la forma triangular fuera metódicamente analizada, ángulo tras ángulo.[356] Es cierto que un bebé puede, en palabras de James,

[354] W. James: *Principles of Psychology*, Nueva York, Holt, 1890, pág. 88.

[355] A. N. Meltzoff y M. K. Moore: "Imitation of facial and manual gestures by human neonates", *Science* 198,1977, 75-78.

[356] W. Kessen: "Sucking and looking: Two organized congenital patterns of

"pertenecer menos a sí mismo que a cada objeto que por casualidad atrape su mirada",[357] pero hay también en él un creciente sentido de prioridad y atención. De este sentido acumulativo de coherencia perceptual surge un sentido de competencia y un sentido del sí mismo.

El extraordinario poder de procesamiento de la información humana puede verse como producto del inicio de la tercera gran etapa de desarrollo neural que Paul MacLean ha denominado el "cerebro neomamífero", y que culminó con la estructura de la neocorteza humana. La búsqueda de coherencia en el mundo, de una pauta en la secuencia de los hechos, es reflejo de una larga serie de modificaciones evolutivas en la organización y la complejidad del cerebro. Estos cambios nos han llevado al punto en que podemos estudiar en los demás, y analizar en nosotros mismos, un nivel de pensamiento que está mucho más allá de nada que pueda lograrse aun en el más cercano de nuestros parientes no humanos.

Sin embargo, en lo que parece ser el pináculo de la evolución cerebral, el cerebro humano sigue aferrado a su pasado biológico en varios sentidos fundamentales. Todavía vemos en nuestra conducta, por ejemplo, la influencia de un impulso protorreptiliano hacia la territorialidad, así como el impulso paleomamífero hacia el bienestar y el mantenimiento de una unidad familiar. Puede argumentarse que estas influencias afectan a nuestros juicios y creencias intelectuales en un nivel vastamente inconsciente, en un lenguaje que poco tiene que ver con nuestros actuales medios de comunicación. Tal como MacLean lo ha señalado, es como si "fuésemos continuamente juzgados por un jurado que no puede leer ni escribir".[358] Si las

behavior in the human newborn", en *Early behavior: Comparative and developmental approaches,* H. W. Stevenson, E. H. Hess y H. L. Rheingold, comps., Nueva York, Wiley, 1967, págs. 149-179.

[357] W. James: *Psychology: A briefer course,* Nueva York: Fawcett, 1963, pág. 203, edición original 1892.

[358] P. D. MacLean: "letal symptoms relating to the nature of affects and their cerebral substráete", en *Biological foundations of emotion,* vol. 3 de *Emotions: Theory, research and experience,* R. Plutchik, comp., Nueva York, Academic Press, 1986, págs. 61-90. Cita en pág. 87.

endorfinas han desempeñado papeles centrales en estas pasadas existencias, entonces el siguiente interrogante atañe al papel que juegan en la actual.

Receptores de opiáceos y codificación sensorial en la neocorteza

El neurofisiólogo Vernon Mountcastle señaló una vez que "cada uno de nosotros vive dentro del universo —la presión— de su propio cerebro".[359] Se estaba refiriendo al hecho de que nuestro conocimiento personal del mundo es producto, en gran medida, de nuestra propia creación. Somos afortunados en poseer receptores especialmente adaptados que pueden tomar muestras de ciertas formas de energía del ambiente —calor, luz, vibraciones de moléculas del aire, fuerza de gravedad—, pero eso es todo cuanto conocemos del mundo de manera directa. Todo lo demás es cuestión de inferencia lógica. El mundo llega a los diversos umbrales de nuestro sistema nervioso en estado bruto; nosotros tenemos que volverlo coherente mediante las subsiguientes etapas de procesamiento de la información.

El procesamiento de un estímulo visual, como todas las formas de sensación, comienza en un punto de simplicidad y adquiere, paso a paso, un creciente nivel de complejidad. A partir de las células de la retina, cerca de un millón de fibras nerviosas de cada ojo transmiten la información inicial a lo largo del nervio óptico hasta el cerebro. La mayoría de estas fibras finalmente se extienden hasta la neocorteza.[360]

---

[359] V. B. Mountcastle: "The view from within: Pathways to the study of perception", *Johns Hopkins Medical Journal* 136,1975, págs. 109-131. Cita en pág. 131.

[360] En el caso humano, cerca del 80 por ciento de las fibras del nervio óptico viajan hasta la neocorteza. El otro 20 por ciento se extiende hasta el mesencéfalo y la sinapsis en un primitivo sistema de visión asociado con los cerebros de peces, aves y reptiles. Al retroceder en la historia de la evolución, una proporción cada vez mayor de las fibras del nervio óptico pueden rastrearse en este sistema mesencefálico.

El primer destino de la información visual en el nivel cortical está en la porción trasera, el lóbulo occipital. Es aquí donde comienza la organización de las imágenes visuales. Algunas de las neuronas de esta región son singularmente sensibles a las proyecciones de líneas rectas sobre la retina; otras reaccionan a bordes en movimiento; otras, a vértices.[361] Estas reacciones pueden interpretarse como ingredientes a ser posteriormente combinados en una percepción de objetos. El ulterior procesamiento más allá del lóbulo occipital es resultado de la actividad en la porción inferior de cada lado cortical, área denominada corteza inferotemporal (puesto que está ubicada en el extremo inferior de cada lóbulo temporal). Sabemos que los monos, tras sufrir lesiones experimentales en esta zona, ya no pueden discriminar un objeto de otro visualmente, aun en aquellos casos donde los objetos mismos son simples.[362] En la corteza inferotemporal del mono hay neuronas únicas "sintonizadas" de modo tan específico que pueden individualmente "reconocer" objetos sumamente complejos. Se puede demostrar que estas células se excitan cada vez más vigorosamente cuando se les presentan objetos cada vez más parecidos al objeto hacia el cual la neurona está aparentemente sintonizada, como en los juegos infantiles de "frío y caliente".

Es imposible predecir por anticipado las características precisas del estímulo al cual podría ser sensible una neurona dada en esta área; la neurona que registramos podría ser sensible a una línea horizontal, y no nos daríamos cuenta si lo que le presentamos fuesen imágenes en línea vertical. Lamentablemente, se trata de un procedimiento largo y prolongado de ensayo y error, y el éxito suele ser cuestión de considerable suerte. Viene

[361] D. H. Hubei y T. N. Wiesel: "Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex", *Journal of Physiology* 150, págs. 106-154.
—"Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat", *Journal of Neurophysiology* 28, 1965, págs. 229-289.

[362] K. H. Pribram y M. Mishkin: "Simultaneous and successive visual discrimination by monkeys with inferotemporal lesions", *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 48, 1955, págs. 198-202.

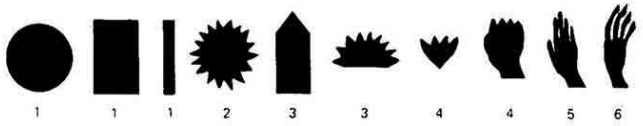
al caso la experiencia de un equipo de investigadores encabezado por Charles G. Gross, de la Universidad de Princeton, quienes en 1972 estudiaron una neurona inferotemporal particularmente "obstinada" en un mono. Al principio, no parecía posible identificar ninguna respuesta coherente, no importa qué estímulo se intentase. Finalmente, ya al borde de la desesperación, uno de los investigadores comenzó a sacudir la mano frente a los ojos del mono. La neurona recalcitrante respondió instantáneamente con un excitado estallido de descargas. Algo, evidentemente, había ocurrido, que se correspondía con la sensibilidad especial de esta neurona. Llevó doce horas de ensayos con una silueta tras otra —estrellas de cinco puntas, formas de hojas, recortes de la mano humana— antes de finalmente hallar la respuesta. La neurona era sensible a una imagen de la propia pata del mono. Era ese estímulo el que evocaba la respuesta más vigorosa.[363] Gross y sus colaboradores habían identificado a una neurona, de las probablemente muchas, en la corteza inferotemporal, específicamente sintonizada de esta manera (figura 24). En un posterior estudio en el mismo laboratorio, se descubrió que un grupo de neuronas en la porción superior del lóbulo temporal del mono era sensible a la aparición de rostros.[364]

Si bien es imposible estudiar los millones y millones de neuronas en esta región del cerebro a fin de obtener cabal idea del mundo perceptual de este animal, está claro que el mundo se está conformando en una suerte de todo coherente a través del procesamiento neural de información visual en la corteza inferotemporal. Nosotros mismos funcionamos de manera muy similar. ¿Quién puede decir que en esta región de nuestros ce-

[363] A. S. Gilinsky: *Mind and brain: Principles of neuropsychology*, Nueva York, Praeger, 1984, págs. 151-152.
C. G. Gross, C. E. Rocha-Miranda y D. B. Bender "Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of macaque", *Journal of Neurophysiology* 35, 1972, págs. 96-111.

[364] C. Bruce, R. Desimone y C. G. Gross: "Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque" *Journal of Neurophysiology* 46, 1981, págs. 369-384.

rebros no exista lo que los neurofisiólogos denominan la "célula abuela", una neurona con capacidad especial para responder a imágenes visuales de una abuela?



24. Los estímulos en el experimento de la "pata de mono". Los números debajo de cada figura muestran los índices de respuesta relativa de una única neurona cortical, que aumenta a medida que el estímulo va pareciéndose más a una pata de mono. (De C. G. Gross, C. E. Rocha-Miranda y D. B. Vender, "Propiedades visuales de las neuronas en la corteza inferotemporal del macaco". Journal of Neurophysiology, 1972, 35:104, figura 6.)

Cuando Michael E. Lewis y Mortimer Mishkin, junto con otros colaboradores en los laboratorios del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), se propusieron medir la distribución de dos tipos de receptores de opiáceos en la neocorteza del mono, estaban tratando de investigar qué papel desempeñaban las endorfinas, si es que lo hacían, en el proceso de percepción.[365] Desde el descubrimiento de estos receptores en 1973 se habían estado trazando mapas de los receptores de opiáceos en todas partes del cerebro, pero ésta era la primera vez que el mapa era lo suficientemente específico como para identificar áreas individuales *dentro de la neocorteza*.[366] Era también la primera vez que podían identificarse distribuciones por separado para cada uno de los dos tipos principales de receptores de opiáceos: el tipo mu y el tipo delta.

---

[365] M. E. Lewis y otros: "Opiate receptor gradients in monkey cerebral cortex: Correspondence with sensory processing hierarchies", *Science* 211, 1981, págs. 1166-1169.

[366] J. M. Hiller, J. Pearson y E. J. Simon: "Distribution *of* stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system", *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 6, 1973, págs. 1052-1061.
M. H. Kuhar, C. B. Pert y S. H. Snyder: "Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain", *Nature* 245, 1973, págs. 447-450.
C. C. Lamotte y otros: "Opiate receptor binding in rhesus monkey brain: Association in limbic structures", *Brain Research* 155, 1978, págs. 374-379.

Como puede recordarse por el capítulo 5, hay tres (quizá más) categorías de receptores de opiáceos en el sistema nervioso. En el estudio de Lewis y Mishkin, la distribución de los receptores mu fue verificada midiendo el ligamiento con la nalaxona, puesto que esta última no se liga bien con el receptor delta a menos que la dosis sea muy elevada.[367] La distribución de los receptores delta fue verificada midiendo el ligamiento con una forma modificada de leucino-encefalina, que, como se sabe, es selectivamente sensible a este subtipo. Los resultados fueron sorprendentes. Lewis y Mishkin descubrieron una creciente densidad de receptores mu corticales al avanzar desde la región occipital, que codificaba al estímulo visual de manera primitiva, hacia la región inferotemporal, responsable de una codificación más compleja. Las lecturas de máxima densidad se obtuvieron en la amígdala del sistema límbico, situada justo debajo de la corteza inferotemporal. Sin embargo, no se hallaron diferencias en la densidad de los receptores de tipo delta; había una distribución relativamente pareja a través de la neocorteza, y la densidad no era mayor en la amígdala.[368]

Lewis, Mishkin y sus colaboradores habían descubierto, en efecto, un plausible mecanismo bioquímico que ligaba el mundo del procesamiento de la información con el mundo de las emociones.[369] En el caso de la visión, a través de un sistema de receptores opiáceos del tipo mu originados en la amígdala, que se extendían hasta la corteza inferotemporal y luego "hacia atrás", en dirección al lóbulo occipital, sería posible para las endorfinas influir sobre los estímulos visuales específicos que eran seleccionados para prestarles atención, o sobre la manera

[367] H. Akil y otros: "Endogenous opioids: Biology and function", *Annual Review of Neuroscience* 7, 1984, págs. 223-255.

[368] El mismo esquema se daba en la región cortical asociada con el procesamiento auditivo: los receptores mu estaban más concentrados a medida que el nivel del procesamiento auditivo se tornaba más avanzado, en tanto que la concentración de receptores delta seguía igual.

[369] M. Mishkin y J. Aggleton: "Multiple functional contributions of the amygdala in the monkey", en *The Amygdaloid Complex*, Y. BenAri, Amsterdam, Elsevier Press, 1981, págs. 409-420.

en que los estímulos podían ser interpretados. Existiría un sistema similar para la percepción auditiva. En ambos casos, un sistema de "amígdala a neocorteza" ejecutaría una función vital. La respuesta emocional de un animal a su ambiente fijaría las prioridades para el procesamiento de la información y, al hacerlo, aumentaría las posibilidades de supervivencia. En una palabra, el cerebro paleomamífero (a través de la amígdala) fijaría los parámetros a través de los cuales operaría el cerebro neo- mamífero.

Todavía no se sabe qué sustancia endorfina específica podría participar en este proceso de filtración, mas sí sabemos que en esencia actúan los receptores de opiáceos del tipo mu. Así como habíamos visto (en el capítulo 6) las maneras en que un sistema de endorfinas en el mesencéfalo y la médula actúan hacia abajo sobré la vía del dolor para filtrar a éste, del mismo modo hay aquí otro sistema de endorfinas, en que la amígdala actúa hacia arriba sobre la neo- corteza para dirigir el procesamiento de información relacionada con la visión y la audición. Sucede, sin embargo, que la influencia de un sistema de endorfinas en la amígdala no se detiene aquí. Podemos también identificar cierto grado de influencia a un nivel aún más elevado de procesamiento de información cortical: el procesamiento del lenguaje.

La neuroanatomía del lenguaje

Una de las características llamativas de la neocorteza es que hay una intrínseca "dualidad" en ella: un hemisferio izquierdo y un hemisferio derecho en aparente oposición. A partir de la inspección más superficial de la disección de un cerebro surge la evidencia incontestable de dos cerebros unidos en uno (figura 25). En 1726, el satirista político Jonathan Swift partió de ese hecho al sugerir, en *Los viajes de Gulliver*, un modo novedoso de acordar las disputas políticas. Dos dirigentes con puntos de vista opuestos, escribió, dejarían que se les separara en dos el cerebro, y cada uno de los cerebros recibiría el hemisferio del cerebro del otro. "Las dos mitades de cerebro quedarían

en libertad de debatir el asunto entre sí dentro del espacio de un cráneo", lo cual, presumiblemente, produciría cierto grado de moderación política.[370] Actualmente todavía sigue en pie la implicación de que de algún modo los dos hemisferios se ponen a trabajar juntos en algún tipo de misión integradora.

La organización cortical de la visión puede imaginarse como una gran X cruzada. Toda la información del campo visual izquierdo es inicialmente transmitida al hemisferio derecho y toda la información del campo visual derecho es inicialmente transmitida al hemisferio izquierdo. Y, sin embargo, no vivimos en un mundo de "pantalla dividida"; lo que vemos es una continuidad de visión de nuestro extremo izquierdo a nuestro extremo derecho. La razón reside en que las dos mitades del cerebro, si bien no están físicamente unidas entre sí, no obstante están unidas funcionalmente, por vía de una serie de trechos de fibras nerviosas, denominadas comisuras, que transmiten información de un lado al otro. Uno de esos sistemas de fibras, la comisura posterior, conecta zonas del mesencéfalo. Otro sistema, la comisura anterior, conecta los dos lados del sistema límbico y los lóbulos temporales. El resto de la neocorteza (además de los lóbulos temporales) está unida por la más amplia comisura de las tres, un sistema masivo de 200 millones de fibras nerviosas denominada el *corpus callosum.*

Estas comisuras son las rutas para que la información viaje desde el hemisferio izquierdo hasta el hemisferio derecho y viceversa. Se debe al funcionamiento de la comisura anterior y al *corpus callosum* el que desarrollemos una mente integradora.[371] La importancia de estos sistemas nunca puede reafirmarse en demasía. "La naturaleza perceptualmente sin costuras de los campos visuales derecho e izquierdo anatómicamente divididos", ha dicho el neurofisiólogo Robert Doty, "brinda continuo testimonio del profundo rol de las... comisuras para

[370] Citado en G. Eckstein: *The body has a head,* Nueva York, Harper & Row, 1970, pág. 569.

[371] M. S. Gazzaniga y J. E. LeDoux: *The integrated mind,* Nueva York, Plenum, 1978.

crear una experiencia unificada a partir de las existencias mentales escindidas y potencialmente divisibles de los dos hemisferios cerebrales".[372] Cuando se cortan estas fibras comunicantes, sin embargo, podemos ser testigos de una conducta que no sólo arroja luz sobre la conformación cognoscitiva de un ser humano, sino también sobre las maneras en que la interacción de emociones y lenguaje afectan nuestra diaria existencia.

Durante por lo menos un siglo, las implicaciones de poseer un par desconectado de hemisferios corticales ha intrigado por igual a psicólogos y filósofos. ¿La unidad de la conciencia, tal como algunos de ellos proponen, dependería hasta tal punto de una continuidad del tejido cerebral que cualquier división quirúrgica esencialmente produciría una duplicación del ser humano? Un psicólogo británico, William McDougall (1871-1938), presentó argumentos en contra de esta idea y aun, dícese, se habría ofrecido como voluntario para que le seccionaran su *corpus callosum* (no era tonto, siempre que tuviera una enfermedad incurable) para probar que su conciencia seguiría siendo unitaria.[373] A comienzos de la década de 1960 surgió una explicación médica racional para este tipo de cirugía. Dos neurocirujanos de California, Philip Vogel y Joseph Bogen, descubrieron que el seccionamiento del *corpus callosum* y la comisura anterior era eficaz para reducir los espasmos en pacientes epilépticos intratables, individuos para quienes anteriormente ninguna medicación o tratamiento había servido. Era, lo admitían, un paso drástico; mas los pacientes se beneficiaron enormemente de resultas de ello. Era como si la quema de matas (la actividad neuronal anormal) en un bosque (la neocorteza) pudiera ser controlada aislando físicamente la actividad para circunscribirla a un único y solo hemisferio. Sin embargo, en una reivindicación al menos parcial de McDougall, en general permanecieron sin cambios la personalidad de estos

[372] R. W. Doty, J. L. Ringo y J. D. Lewine: "Forebrain commissures and visual memory: A new approach" (manuscrito inédito).

[373] S. P. Springer y G. Deutsch: *Left brain, right brain*, edición revisada, Nueva York Freeman, 1985. [Hay versión castellana: *Cerebro izquierdo, cerebro derecho*, Barcelona, Gedisa, 1985, 2ª ed.].

pacientes, su inteligencia y su conducta.[374] Sólo cuando se los examinó en especiales condiciones de laboratorio hubo un cambio discernible en el modo en que respondían al mundo.[375]

Una de las deficiencias primarias en estos pacientes se daba en su capacidad para responder de modo análogo a información presentada brevemente en su campo visual izquierdo o derecho. Si a un paciente, por ejemplo, se le pedía que mirara directamente un pun- tito en el centro de una pantalla y de pronto aparecía la imagen de una taza a la derecha del punto, la respuesta sería "taza". Si se proyectaba otra imagen, de una cuchara, digamos, a la izquierda del punto, la respuesta sería "nada", o bien el paciente se limitaría a adivinar al azar. La imagen de la cuchara había sido proyectada sólo al hemisferio derecho y, sin las comisuras que transmitieran la información al otro lado, allí era donde el dato permanecía archivado. El hemisferio izquierdo era capaz de una respuesta verbal ("taza"), y de vocalizaría; no así el hemisferio derecho.

El hemisferio izquierdo, a la inversa, era totalmente ignorante de la presentación de una cuchara en la pantalla, puesto que esta información había sido transmitida exclusivamente al hemisferio derecho. No obstante, la idea de "cuchara" podía ser comunicada por otros medios. Si al paciente se le pedía tocar debajo de una pantalla con la mano izquierda y seleccionar (sólo al tacto) el objeto que había sido exhibido, seleccionaría la cuchara. Si se le preguntaba qué objeto no visto tenía en su mano, la respuesta sería "lápiz" o cualquiera otra al azar.[376] Evidentemente, el hemisferio derecho podía comunicar la idea de "cuchara" sólo de modo no verbal, a través de su control sobre la mano izquierda. Entre tanto, el hemisferio izquierdo,

[374] A menudo, el efecto inmediato de la cirugía era una mejoría en el estado de ánimo del paciente. Un paciente, menos de dos días después, dijo en broma que de pronto había sentido "un dolor que le partía la cabeza" [M. S. Gazzaniga: "The split brain in man", *Scientific American* 217, 2, 1967, págs. 24-29.].

[375] Springer y Deutsen: *Left brain, right brain.*

[376] *Ibid.*

verbalmente diestro, ignoraba lo que el hemisferio derecho sabía, de modo que cuando se requería una respuesta verbal, la respuesta, "lápiz", se producía en esencia por casualidad.

Ha habido una callada pero decidida escisión en la conciencia humana. Tal como lo recuerda uno de los primeros, y todavía fundamentales, investigadores en este campo, Michael Gazzaniga, estos estudios fueron verdaderamente revolucionarios:

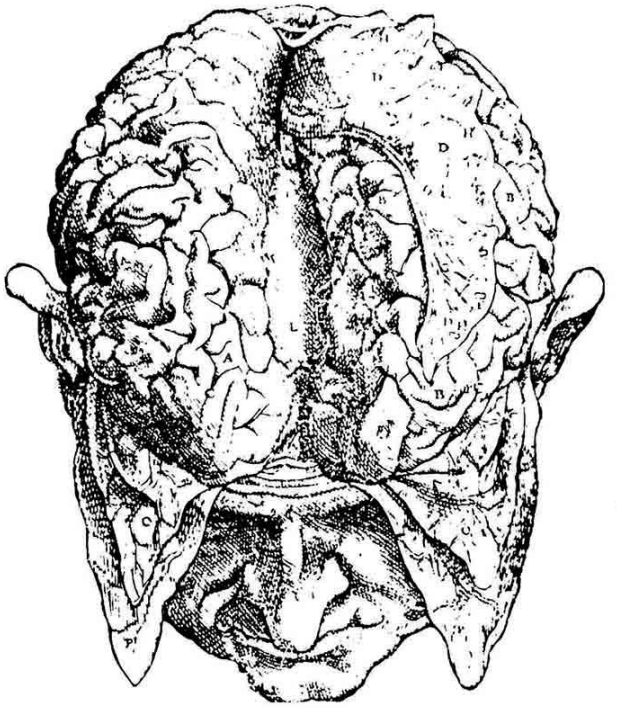
> Nadie estaba preparado para la experiencia sobrecogedora de ver cómo un paciente con el cerebro seccionado generaba actividades integradas con el hemisferio derecho mudo, que el hemisferio izquierdo del dominio del lenguaje era incapaz de describir o comprender. Esa fue la tarde más dulce... Por primera vez en la historia de la ciencia del cerebro podían demostrarse positivamente las funciones especializadas de cada hemisferio en relación con el hemisferio al que se le pedía una respuesta.[377]

Cuando se integró emocionalmente al cuadro, el hemisferio derecho pareció plenamente capaz de respuesta, aun cuando no pudiera darse ninguna justificación verbal. En un caso, durante el estudio de estos pacientes, a una mujer se le mostró brevemente la imagen de otra, desnuda, en el campo visual izquierdo (por ende, al hemisferio derecho). La mujer se sonrojó y comenzó a reír nerviosamente, cubriéndose la boca con la mano. Cuando se le preguntó qué veía, replicó: "Nada, sólo una luz fulgurante". Al preguntársele por qué reía, respondió: "No lo sé... por nada... ah... esa máquina graciosa".[378] El hemisferio izquierdo evidentemente estaba intrigado por esa conducta y sólo podía ofrecer una magra racionalización por el hecho de que ocurrieran algunas reacciones corporales. En el cerebro de la mujer, su hemisferio derecho podía responder al contenido emocional del estímulo sin ser capaz de procesarlo verbalmente.

---

[377] M. S. Gazzaniga y J. Y. Lettvin: "1981 Nobel Prize for physiology or medicine", *Science* 214, 1981, págs. 517-520. Cita en pág. 517.

[378] Gazzaniga: "Split brain". Cita en pág. 29.



25. Ilustración de De Humani Corporis Fabrica *de Vesalius, publicado en 1543, que muestra la separación de los hemisferios corticales y el corpus callosum (marcado con una L). Los verdugos proporcionaban a Vesalius cabezas de criminales decapitados, y las disecciones se efectuaban con los cerebros todavía calientes. (De C. Blackemore, Mechanics of the Mind, Nueva York, Cambridge University Press, 1977, pág. 157.)*

No podemos estar seguros del modo en que la codificación del "tono emocional" se logra en nuestra experiencia; pero es plausible que haya un mecanismo neural para este tipo de codificación en la mutua interacción de las estructuras de sistemas límbicos, particularmente la amígdala, con la neocorteza.[379] Basándonos en los resultados del estudio de Lewis y

[379] M.-M. Mesulam y otros: "Limbic and sensory connections of the interior parietal lobule (área PG) in the rhesus monkey: A study with a new method for

Mishkin en 1981, resulta igualmente plausible que participen receptores de opiáceos del tipo mu en un mecanismo bioquímico. Por medio de algún tipo de sistema de endorfinas, un estímulo visual podría codificarse en una dimensión emocional no verbal, con total independencia de sus características verbales. Para las personas en quienes se ha efectuado una separación quirúrgica de los hemisferios corticales, la codificación emocional de hechos y estímulos captados a través del campo visual izquierdo se vería confinada al hemisferio derecho, sistema neural que sería esencialmente mudo en su capacidad para expresarse lingüísticamente. Durante un tiempo pareció ser que el mundo no verbal, emocional del hemisferio derecho nunca podría abrirse plenamente a la exploración. En 1977, sin embargo, se identificó una rara excepción a esta regla general; y los investigadores pudieron por primera vez obtener acceso a la mente, antes inaccesible, del hemisferio derecho.

La emocionalidad y el notable caso de Paul S.

El sujeto, nombre de código P. S., era distinto de los anteriores pacientes con el "cerebro partido", en una serie de importantes aspectos. En primer lugar, era considerablemente más joven que el resto. Fue intervenido quirúrgicamente a los quince años. Desde los dieciocho meses de vida había sufrido de reiterados ataques epilépticos y padecido, en sus primeros años, una lesión en el hemisferio izquierdo. La cirugía misma también fue distinta. A diferencia de los pacientes de Bogen y Vogel en California, la intervención quirúrgica de P. S. había sido realizada por Donald H. Wilson, de la Dartmouth Medical School, cuya práctica era seccionar el *corpus callosum* pero

horseradish peroxidase histochemistry", *Drain Research* 136,1977, págs. 393-414.
Mishkin y Aggleton: "Multiple functional contributions".
S. P. Wise y M. Herkenham: "Opiate receptor distribution in the cerebral cortex of the rhesus monkey", *Science* 218, 1982, págs. 387-389.

dejar intacta la comisura anterior.[380] En consecuencia, quedó en el cerebro de P. S. algún medio (la comisura anterior) para transmitir información desde un hemisferio al otro. Los tipos de información transferible, sin embargo, tendían a estar asociados con un modo de comunicación emocional, por oposición a la verbal. El sujeto podía transmitir información acerca de los aromas, por ejemplo, identificando verbalmente a un olor familiar que se le presentaba ante la aleta derecha de la nariz (y el hemisferio derecho).[381] El hemisferio izquierdo, en este caso, podía responder con el olor correcto tras recibir información del hemisferio derecho, logro que no era posible en otros pacientes a quienes se les había seccionado la comisura anterior.[382]

---

[380] Este enfoque quirúrgico del tratamiento de la epilepsia se halla, como es comprensible, limitado a una pequeña proporción de pacientes, cuarenta en total, desde 1983. De éstos, once pacientes fueron tratados por Bogen y Vogel, y veintiocho por Wilson. Además, un caso ha sido asociado con el doctor Mark Rayport, del Medical College de Ohio. Algunos de estos pacientes no han sido incluidos en el material publicado sobre el tema. Por ejemplo, en una reseña de Jay Myers en 1984, sólo veinte, de loa veintiocho pacientes de Wilson, aparecen publicados. De ellos, trece pacientes (como P. S.) fueron sometidos a una escisión del *corpus callosum* pero no se les tocó la comisura anterior.
M. S. Gazzaniga: "Right hemisphere language following brain bisection: A. 20-year perspective", *American Psychologist* 38,1983, págs. 525-537.
J. Levy: "Language, cognition, and right hemisphere: A response to Gazzaniga", *American Psychologist* 38, 1983, págs. 538-541.
J. J. Myers: "Right hemisphere language: Science or fiction", *American Psychologist,* 39, 1984, págs. 315-320.
E. Zaidel: "A response to Gazzaniga: Language in the right hemisphere, convergent perspectives", *American Psychologist* 38, 1983, págs. 512-546.

[381] G. L. Risse y otros: "The anterior commissure in man: Functional variation in a multisensory system*", Neuropsychologia* 16, 1977, págs. 23-31.

[382] Hay fuertes sospechas de que la comisura anterior es una estructura neural más antigua, desde el punto de vista de la evolución, que el *corpus callosum.* En el desarrollo prenatal, la comisura anterior del cerebro humano se forma durante el tercer mes de la gestación, aproximadamente dos semanas antes que el *corpus callosum* [C. Chiarello: "Congenital absence of the corpus callosum: Neuro-behavioral functioning". (Trabajo presentado en el congreso de la American Psychological Association, 1984.)]. p_0r lo general podemos calibrar la antigüedad relativa de una estructura, en la historia de la evolución, por lo temprano que aparece en el desarrollo prenatal.

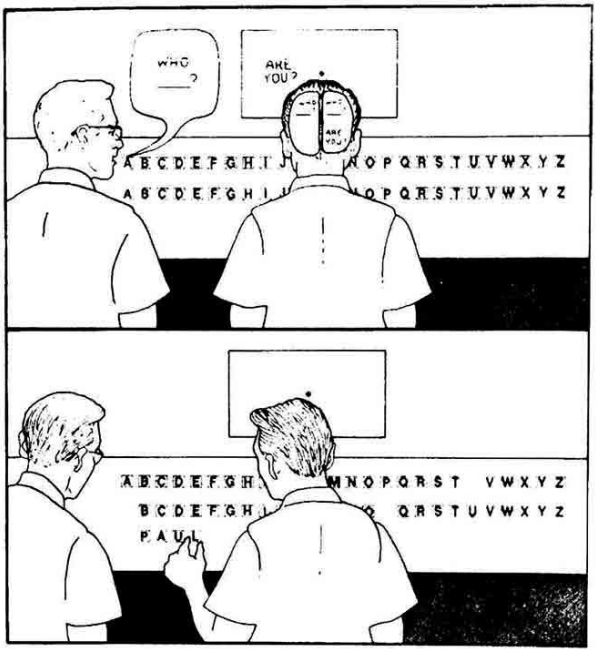
Por sobre todo, P. S. era capaz de cierto grado de comunicación dextro-hemisférica del lenguaje más allá de todo lo observado antes con esta población de pacientes. Es probable que, como P. S. había sufrido algún trastorno del hemisferio izquierdo a comienzos de su vida, se hubiera detenido el acostumbrado predominio de este hemisferio para el desarrollo del lenguaje, dando ocasión a que el hemisferio derecho desarrollase aptitudes lingüísticas propias. En realidad, su hemisferio derecho no podía expresarse en términos verbales, pero podían formarse palabras ordenando letras con su mano izquierda.

La ilustración (figura 26) muestra de qué modo se llevaba a cabo el procedimiento de comunicación. Cuando se preguntaba "quién...", las palabras "es usted" eran proyectadas en el campo visual izquierdo. En consecuencia, sólo el hemisferio derecho estaba en condiciones de saber cuál era la pregunta completa. Uno de los informes de este caso, por Joseph LeDoux, junto con Gazzaniga y Wilson, transmite las emociones que rodearon lo que sigue:

> Mientras sus ojos inspeccionaban las 52 letras disponibles, su mano izquierda se extendía para elegir la "P", la colocaba y procedía a recoger las siguientes letras necesarias para formar el nombre de "Paul"... Desbordantes de entusiasmo, por acabar de comunicamos en un nivel personal con un hemisferio derecho, nos compusimos e iniciamos entonces la siguiente prueba diciendo: "¿Quiere deletrear el nombre de su 'espacio en blanco' favorita?" Entonces apareció la palabra "chica" en el campo visual izquierdo. Volvió a extenderse la mano izquierda, y esta vez deletreó el nombre "Liz", su novia por ese entonces. Durante las dos pruebas siguientes, la pregunta era la misma pero las palabras clave eran "persona", y luego "hobby". "Auto" fue la respuesta a esto último, y "Henry Wi Fozi" a la pregunta sobre su persona favorita (Henry Winkler es el nombre verdadero de un personaje de televisión, Fonzie, ídolo de P. S., muchacho de quince años). Otra pregunta fue "¿Qué día es mañana?" a la que respondió correctamente: "Domingo".»[383]

[383] J. E. LeDoux, D. H. Wilson y M. S. Gazzaniga: "Beyond commissurotomy: Clues to consciousness", en *Neuropsychology*, vol. 2 del *Handbook of behavioral neurobiology*, M. S. Gazzaniga, comp., Nueva York, Plenum, 1978, págs. 543-544. Cita en págs. 544-545.

Ocasionalmente, las respuestas del hemisferio izquierdo y derecho no coincidían. P. S. habló con frecuencia (por vía de su hemisferio izquierdo) de su deseo de convertirse en dibujante en el futuro, pero su hemisferio derecho deletreaba "carrera de automóviles" como el trabajo deseado.



26. Estudio de Paul S., donde las instrucciones al hemisferio derecho podían ser ejecutadas por movimientos de la mano izquierda. (De M. S. Gazzaniga y J. E. LeDoux: The Integrated Mind, Nueva York, Plenum Press, 1978, pág. 144.)

Por extraño que parezca, el hemisferio izquierdo de P. S. a menudo parecía experimentar una emoción en ausencia del conocimiento. Cuando se le ordenó que realizara la acción descrita por una palabra en su campo visual izquierdo, y la palabra era "beso", el efecto de la orden quedó registrado inmediatamente en su hemisferio derecho. El hemisferio izquierdo res-

pondió: "Ah, de ninguna manera. Ustedes bromean", sin embargo, cuando se preguntó a P. S. qué era lo que no iba a hacer, no pudo responder. El hemisferio izquierdo había recogido el efecto emocional de la palabra sin conocer la palabra misma. Cuando se presentó el "beso" al hemisferio izquierdo, la expresión verbal de las implicaciones emocionales fue muy similar. Así, la dimensión emocional de una palabra pudo registrarse directamente en el hemisferio izquierdo o transferirse desde el derecho.[384] Presumiblemente, la vía de transmisión en el caso de P. S. era la comisura anterior.

El hecho de que la comisura anterior una los sistemas límbicos del tronco cerebral izquierdo y derecho, así como los lóbulos temporales del hemisferio izquierdo y derecho, conduce a la intrigante posibilidad de que una codificación emocional de un estímulo pudiese ir acompañada de varios sistemas interesantes que incluyen a la amígdala y el hemisferio derecho de la neocorteza. La "traducción" de esta emocionalidad en términos verbales podría ser lograda por los 200 millones de fibras nerviosas del *corpus callosum* (si el sistema está intacto) o, como en el caso de P. S., por intermedio de los tres millones de fibras nerviosas de la comisura anterior. También es posible que los receptores de opiáceos del tipo mu sean instrumentales en el establecimiento y posterior transmisión del tono emocional en un estímulo, ya que se ha identificado tal multitud de estos receptores en la amígdala y en las áreas de los lóbulos temporales responsables por los más altos niveles de percepción.

Las implicaciones de esta idea son de vasto alcance en lo que se aplica a la dinámica de la emoción en nuestro lenguaje. Así como el hemisferio izquierdo de P. S. entendió la dimensión emocional de algo procesado en su hemisferio derecho, nuestro propio hemisferio izquierdo podría registrar un estado de ánimo generado en el hemisferio derecho sin tener siempre

[384] Gazzaniga: "Right hemisphere language".
M. S. Gazzaniga: The social brain: Discovering the networks of the mind, Nueva York, Basic Books, 1985.

conciencia de su origen, y luego tener que cocinar una explicación *post facto* en términos verbales para explicar su presencia. LeDoux y sus asociados lo explican del siguiente modo:

> El ambiente tiene sus formas de plantar garabatos en nuestras mentes, y aunque el sistema verbal pueda no saber por qué o el cómo de todo eso, parte de su tarea es desentrañar el sentido del sistema emocional y otros sistemas mentales, y al hacerlo permitirle al hombre, con su complejidad mental, tener la ilusión de un yo unificado.[385]

La posición adoptada aquí es la de que los receptores de opiáceos del tipo mu se ocupan de generar el contenido de este sistema emocional en el nivel de la amígdala y, luego, el hemisferio derecho. Sería interesante determinar si hay densidades más elevadas de este subtipo de receptor de opiáceos en el hemisferio derecho cuando se lo compara con el izquierdo.[386]

El hemisferio derecho y el efecto de la prosodia en nuestro lenguaje

Suele adjudicarse gran importancia a la capacidad del hemisferio izquierdo para generar los términos del lenguaje que constituyen el grueso de la comunicación humana. Ciertamente, vemos los efectos devastadores que pueden redundar de una lesión en el hemisferio izquierdo (por heridas o colapso) en la producción de la conducta verbal. A esas deficiencias verbales, en general, las denominamos afasias, de las cuales hay dos formas más conocidas. La primera, denominada afasia de Broca, lleva el nombre del médico francés que en 1861 demostró por primera vez que un trastorno del lenguaje podía estar

[385] LeDoux, Wilson y Gazzaniga: "Beyond commissurotomy", pág. 553.

[386] Si bien recientemente se han hecho considerables progresos trazando mapas de receptores de opiáceos del tipo mu en el cerebro humano [J. J. Frost y otros: "Imaging opiate receptors in the human brain by positrom tomography", *Journal of Computer Assisted Tomography* 9, 1985, págs. 231-236.], nadie ha identificado todavía ninguna diferencia entre las densidades de los receptores en los dos hemisferios corticales.

ligado a una lesión cortical específica. Se trata de una deficiencia en la *expresión* de palabras y escritura, tras dañarse un área del lóbulo frontal (por lo general izquierdo). La segunda, denominada afasia de Wernicke, tomó el nombre de un neurólogo alemán que por primera vez describió en 1873 de qué manera una lesión en un área del lóbulo temporal (por lo general izquierdo) producía deficiencias de *comprensión*, aunque no de expresión, en el lenguaje oral y la escritura. Rara vez, sin embargo, consideramos el hecho de que no sólo *lo que* decimos transmite a otros una información dotada de sentido, sino también *cómo* lo decimos. Los neurofisiólogos incluyen el colorido emocional, melodía y cadencia del lenguaje en una categoría denominada prosodia. Junto con los gestos corporales, la prosodia contribuye en gran medida a la riqueza y complejidad de la comunicación humana. Es en estos aspectos del lenguaje que el hemisferio derecho (no el izquierdo) asume firmemente el control, desempeñando un papel crítico en la expresión verbal de actitudes y emociones.[387]

En el curso de los últimos diez años, los neuropsicólogos han comenzado a reconocer que los pacientes que han sufrido una lesión en el hemisferio derecho exhiben un grado variable de "chatura" emocional que se conoce como síndrome de aprosodia (literalmente, "ausencia de prosodia"). En algunos casos denominados de aprosodia motriz, la deficiencia entraña el aspecto productivo de la prosodia, cuando el individuo siente la emoción pero no logra transmitirla en función del lenguaje. En otros casos denominados de aprosodia sensorial, la deficiencia comprende el aspecto receptivo de la prosodia, cuando el habla del individuo puede ser modulada espontáneamente para reflejar variados niveles emocionales pero no puede imitar el tono

[387] E. D. Ross: "The aprosodias: Functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere", *Archives of Neurology* 38, 1981, págs. 561-569.
—"Right hemispheres role in language, affective behavior and emotion", *Trends in Neurosciences* 7, 1984, págs. 342-346.
E. D. Ross y M. M. Mesulam: "Dominant language functions of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing", *Archives of Neurology* 36, 1979, págs. 144-148.

emocional de otros o comprender la emoción transmitida por ellos. Un ejemplo apropiado del primer tipo es el caso de una maestra de treinta y cinco años que perdió toda capacidad para expresar sus sentimientos en forma verbal tras sufrir un ataque en el hemisferio derecho.[388] Aun tras recuperarse de la parálisis producida y poder retomar su carrera, continuó padeciendo la deficiencia prosódica. Se descubrió incapaz de mantener la disciplina en el aula mediante la cualidad emocional de su palabra. En su casa, trataba de superar la deficiencia agregando expresiones aclaratorias, como "Maldita sea, esto va en serio" o "Estoy enojada y esto lo digo en serio", aunque sus expresiones verbales, incluso en estos casos, se producían en una voz totalmente monótona. También era incapaz de reír o llorar, aunque declaró que todavía experimentaba emociones, sólo que había perdido su posibilidad de expresión.

Los diversos tipos de aprosodia y su asociación con los trastornos físicos del hemisferio derecho destacan la necesidad de una interconexión de la emoción y el lenguaje a fin de que los seres humanos se comuniquen adecuadamente entre sí. Nuestra sensibilidad normal al tono de la propia voz y la de otras personas nos vincularía con un legado de comunicación anterior a nuestro reciente desarrollo de conducta lingüística. Al comienzo de nuestra vida, respondemos al mundo mediante las modulaciones de la voz humana, antes de llegar al punto en que podemos comprender los aspectos lingüísticos de ese mensaje. Los padres saben, desde un principio, cuál es el efecto de la severidad en su voz para imponer disciplina, o de la dulzura para calmar a un niño. Aun después de haber adquirido la capacidad para procesar la información del lenguaje, a veces podemos perdemos en un mar de retórica y oratoria, en el que ya no oímos las palabras sino que somos arrastrados por el poder de la cadencia y el fraseo. Es en esas ocasiones cuando nos conquista la fuerza del discurso pronunciado. Luego, si leemos el discurso en su forma escrita, tal vez nos preguntemos por qué nos sentimos tan afectados.

[388] Ross y Mesulam: "Dominant language functions".

La emotividad y la epilepsia del lóbulo temporal

Los sentimientos de tristeza y felicidad que adjudicamos e integramos en nuestra expresión verbal pueden considerarse como ulteriores demostraciones del funcionamiento de un sistema amígdalo-cortical en el cerebro, en que el funcionamiento de receptores de opiáceos del tipo mu brinda el mecanismo básico para procesar este tipo de información. En los casos de individuos aquejados de aprosodia, observamos el descomunal perjuicio que la privación de la prosodia puede tener sobre las propias relaciones sociales, profesionales y domésticas.[389] En los casos más extremos, cuando el circuito entre la neocorteza y el sistema límbico está perturbado, profundos cambios pueden afectar la personalidad. Este fenómeno es observable en casos de individuos con epilepsia del lóbulo temporal, condición en la que la activación anormal de neuronas en el lado izquierdo o derecho de los lóbulos temporales, o ambos, suele dar por resultado extraños episodios en la conducta. En ocasiones, los mismos ataques producen pensamientos o sentimientos anormales, así como ansiedad aunada a una sensación de "déjà vu", de haber ya vivido esa situación con anterioridad. Puede haber también una perceptible despersonalización, como si se sintieran extraños en sus propios cuerpos. También, distorsiones en las imágenes visuales así como en las cosas que se oyen, huelen o prueban. La conducta motriz durante uno de estos ataques adolece de características igualmente insólitas. Suelen observarse movimientos automáticos: como el de masticar, tragar, relamerse. Algunas de estas ocasiones, aunque no todas, están también caracterizadas por una conducta violenta hacia otras personas percibidas por el paciente como anterior causa de frustración.[390]

[389] E. D. Ross: "Modulation of affect and nonverbal neurology", M.-M. Mesulam, comp., Filadelfia, F. A. Davis Company, 1985, págs. 239-257.

[390] S. H. Snyder *Biological aspects of mental disorder,* Nueva York, Oxford University Press. 1980.

Durante los intervalos que median entre los ataques de epilepsia del lóbulo temporal, siguen exhibiéndose graves anormalidades emocionales. Los pacientes adoptan una postura social caracterizada por la sobriedad y la falta de humor; está ausente todo interés sexual. Pueden también desarrollar un grado insólito de fervor religioso y comenzar a escribir notas y diarios voluminosos.[391] El neuropsicólogo David Bear ha expresado adecuadamente la interacción dinámica de estos cambios de personalidad; tal como él los describe, el tema central reside en las vividas asociaciones emocionales que, en los casos de epilepsia del lóbulo temporal, suelen hacerse con estímulos previamente neutrales, hechos o conceptos.[392]

> Objetos y hechos inyectados de una coloración afectiva pueden incorporarse a una visión mística o religiosa del mundo. A medida que acciones y hechos inmediatos adquieren una similar carga emocional, el paciente experimenta una sensación realzada de destino personal. Los hechos discutidos por otros se perciben como afectivamente importantes, dando lugar a interpretaciones paranoides o a la convicción de que el paciente es un mero peón en las manos de fuerzas poderosas que estructuran sus experiencias. Los sentimientos fervorosos acerca de reglamentos y leyes pueden llevarlo a una forma punitiva de hipermoralismo... Como los detalles llevan la impronta de un sentido afectivo, se mencionan muchos de ellos en discursos o escritos prolongados y circunstanciales.[393]

En los casos de epilepsia unilateral (un lado) del lóbulo temporal, estos síntomas varían según el hemisferio en que se dé la actividad de excitación anormal. Como sería de esperar, el paciente afectado en el lóbulo temporal derecho exhibe una preponderancia de reactividad *emocional*, ira y agresividad,

[391] El excesivo volumen de escritos de estos pacientes suelen tener poco mérito literario. Una notable excepción, empero, es el gran novelista ruso Fyodor Dostoievsky, quien padeció muchos de los síntomas de conducta descritos, epilepsia del lóbulo temporal. En particular, su novela *El idiota*, escrita en 1868, se basaba en las propias experiencias del autor y contiene vividas descripciones de los sentimientos personales asociados con este trastorno.

[392] D. M. Bear: "The temporal lobes: An approach to the study of organic behavioral changes", en *Neuropsychology*, Gazzaniga, comp. págs. 75-95.

[393] Bear: "Temporal lobes", págs. 87-88.

depresión, y un fervor moralista o religioso. El paciente afectado en el lóbulo temporal izquierdo exhibe mayor tendencia hacia la conducta *verbal*; un sentido de destino personal, exhaustivo análisis de problemas filosóficos, y un estricto autoescrutinio intelectual y moral.[394] En otras palabras, las nuevas interpretaciones del yo en el contexto de la sociedad son modificadas según lineamientos de especialización hemisférica: verbal a la izquierda, no verbal a la derecha.

La perturbada integración de las emociones y la comunicación humana en la epilepsia del lóbulo temporal puede verse en ejemplos en que el sistema límbico y la neocorteza evidentemente han dejado de funcionar normalmente. Sin embargo, los síntomas no son más que grados extremos de circunstancias menos graves pero igualmente perturbadoras en que los sentimientos de identidad personal y autoestima se mezclan en la manera de recordar e interpretar hechos y relaciones, así como la de construir nuestras creencias acerca del mundo. En general, tenemos todo derecho a sentirnos incómodos por el hecho de que tal vez sea imposible sacudirnos los lazos que nos atan a sistemas emocionales tan profundamente arraigados en la evolución de nuestro cerebro, particularmente cuando consideramos la conducta verbal. "Una cosa es", señala MacLean, "que el sistema límbico de antiguo origen nos asegure la autenticidad de elementos tales como la comida o una pareja, pero ¿adónde vamos a parar si debemos depender de ese mismo sistema para creer en nuestras ideas, conceptos y teorías?".[395] El hecho es que nunca, al parecer, podemos alejarnos de las influencias del cerebro límbico, ni, tal vez, de la influencia de las endorfinas asociadas con él.

Las endorfinas y la vibración de la experiencia musical

[394] *Ibid.*

[395] MacLean: "Total symptoms", pág. 87.

En 1980, Avram Goldstein examinó a ochenta y ocho estudiantes de la Universidad de Stanford en relación con la experiencia personal que más a menudo les brindaba un momento de placer emocional comúnmente descrito como "vibraciones".[396] En el primer lugar de la lista figuraban "pasajes musicales" (96 por ciento) y "una escena en una película, ballet o libro" (92 por ciento). Cerca de la mitad del grupo dijo haber sentido una sensación de cosquilleo durante esas experiencias, e invariablemente se hablaba de un repentino cambio de humor. "A menudo, me dicen los sujetos", cuenta Goldstein, "lo que hace que determinado pasaje musical produzca vibraciones es alguna asociación con un hecho de gran carga emocional, o con alguna persona en el pasado del sujeto, como si la música se hubiera convertido en estímulo condicionante para dicha respuesta emocional".[397]

Con el fin de examinar el posible papel de las endorfinas en este fenómeno. Goldstein comparo la intensidad de esas vibraciones antes y después de administrarse a los sujetos inyecciones de naloxona o de un placebo (sustancia salina) de control. Ni los sujetos ni el experimentador sabían qué inyecciones se habían aplicado. Goldstein demostró que, al menos en el caso de algunos individuos, la presencia de un antagonista de los opioides ejercía un significativo efecto de supresión sobre la recepción emocional de una pieza musical.[398] Se verificaba así, en el marco de un laboratorio, algo que siempre hemos creído por intuición: la relación fundamental entre las imágenes de la música (y las artes en general), y la fisiología de la emocionalidad. Cierto escritor lo ha expresado de la siguiente manera:

> La música puede llevarnos a las lágrimas o a bailar, a pelear o a hacer el amor. Puede inspirar nuestros más excelsos sentimientos religiosos y apaciguar nuestros momentos de ansiedad y soledad. Sus placeres son múltiples, pero también puede ser algo ajeno a nosotros,

[396] A. Goldstein: "Thrills in response to music and other stimuli", *Physiological Psychology* 8, 1980, págs. 126-129.

[397] A. M. Roscnfeld: "Music: The beautiful disturber", *Psychology Today*, diciembre de 1985, págs. 48-56. Cita en pág. 255.

[398] Goldstein: "Thrills".

> irritante, enloquecedor. Es creada por seres que afectan a otros, para comunicarse con ellos. En cierto sentido, no sorprende que la música haga presa de nosotros: se supone que así debe ser.[399]

Tampoco sorprende que a esta altura de nuestra experiencia veamos pruebas de la participación de un sistema de endorfinas en el cerebro. Es razonable conjeturar que la euforia que sentimos en esos momentos tan especiales de la experiencia musical se deba a un mayor funcionamiento de las endorfinas. Contra el telón de fondo de una herencia mamífera que ha acentuado la importancia de la socialización y de la familia, podemos apreciar la intensidad emocional experimentada a partir del hecho musical como manera de reforzar nuestro sentido colectivo de pertenencia a una cultura. La música parece unimos, en forma primitiva e inevitable.

Dentro del lapso de nuestras vidas, la música y los sonidos constituyen poderosas fuentes de apoyo emocional, particularmente desde el comienzo mismo de nuestra existencia. Ha sido la vocalización de madre y crías lo que configuró, al menos en parte, los elementos mamíferos de nuestra conducta. El proceso de vinculación social no podría haberse dado de otro modo, ni el desarrollo del refuerzo social. Desde el comienzo de nuestras vidas, la música y el suave ritmo de la voz humana nos permiten experimentar una sensación de gratificación y de paz. Las endorfinas pueden ser el origen de esos sentimientos.

Nota sobre el autismo y el cerebro neomamífero

En el último capítulo se describió una postura teórica que relaciona los síntomas del autismo con un nivel excesivo de actividad en las endorfinas en el sistema límbico. Quizá no resulte sorprendente que los autistas exhiban también características insólitas relacionadas, con el desarrollo de la neocorteza, específicamente en lo que atañe al dominio relativo del hemisferio izquierdo y derecho. Tal como los psicólogos Sally Springer y Georg Deutsch lo visualizan, “la característica más

[399] Rosenfeld: “Music”, pág. 48.

sobresaliente del autismo es la incapacidad de esos niños para la adquisición del lenguaje. La inteligencia en sí no parece constituir un factor, puesto que incluso niños con grave retardo (pero no autistas) aprenden a hablar sin ningún adiestramiento especial. Esto sugiere que en los niños autistas puede darse algún problema especial en el hemisferio izquierdo".[400]

Resulta intrigante la creciente tendencia hacia el dominio del hemisferio derecho (y la mano izquierda) observable en esta población. Un estudiante demuestra que el 65 por ciento de los niños autistas observados son zurdos o ambidextros, por contraste con una proporción mucho menor (del 10 al 15 por ciento) en la población.[401] Otros estudios revelan mayores indicios de que el hemisferio derecho puede funcionar con mayor intensidad que el izquierdo en el niño autista.[402] Una consecuencia de este fenómeno sería la observación ocasional de inclinaciones artísticas o musicales en pacientes aquejados de autismo, a pesar de las profundas deficiencias en sus aptitudes para el lenguaje (figuras 27 y 28).[403]

Es posible que la sobreactividad de los procesos de endorfina en las regiones subcorticales del cerebro, tal como han teorizado James Kalat y Jaak Panksepp, lleven a una comparable hiperactividad en el circuito amígdala-hemisferio derecho, sugerida anteriormente como funcional para brindar el contexto emocional del lenguaje. Sospechamos aquí que los excesivos niveles de endorfina en el autismo suprimen el desarrollo normal del lenguaje en el hemisferio izquierdo, lo cual lleva a una perturbación de la conducta normal orientada hacia el lenguaje.

---

[400] Springer y Deutsch: *Left brain, right brain,* pág. 255.

[401] K. Colby y C. Parkinson: "Handedness in autistic children", *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 7, 1977, págs. 3-9.
E. G. Blackstone: "Cerebral asymmetry and the development of early infantile autism", *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 88, 1978, págs. 339-353.

[402] G. Dawson, S. Warrenburg y P. Fuller "Cerebral lateralization in individuals diagnosed as autistic in early childhood", *Brain and Language* 15, 1982, págs. 353- 386.

[403] L. Selfe: *Nadia: A case of extraordinary drawing ability in an autistic child,* Nueva York, Academic Press, 1977.

27. Dibujo de una niña autista extraordinario, terminado a los cinco años y medio. (De L. Selfe: Nadia: A Case of Extraordinary Drawing Ability in an Autistic Child, Nueva York, Academic Press, 1977, pág. 33, dibujo número 24.)

28. Otro dibujo de la misma niña, a los cuatro años, (de L. Selfe: Nadia. A Case of Extraordinary Drawing Ability in an Autistic Child, Nueva York, Academic Press, 1977, pág. 28, dibujo número 20.)

Las endorfinas y la química de la duda

Todos hemos experimentado una duda corrosiva cuando pensamos: ¿Apagué la estufa? ¿Cerré con llave la puerta? ¿Puse la alarma del reloj despertador? Para un individuo que sufre de trastornos obsesivos compulsivos, estos interrogantes nunca parecen llegar a tener contestación. Todos tenemos, hasta cierto punto, la necesidad, y sentimos a veces una compulsion, que nos lleva de nuevo a la estufa, la puerta o el reloj despertador para verificar si hemos hecho lo que teníamos que hacer (particularmente si en ese momento estábamos ansiosos); pero cuando las verificaciones continúan sin fin, es evidente que algo anda muy mal. Consideremos el caso de un ejecutivo de ventas minoristas de cincuenta y siete años, cuya carrera ha sufrido por su conducta obsesivo-compulsiva en el trabajo: una inclinación hacia la permanente duda y la verificación compulsiva que había sido parte de su existencia desde los dieciocho

años. Al describirse a sí mismo y a sus síntomas, por lo general surgía una cuestión trivial que no podía resolver: "¿El cuadro está derecho en la pared? Tengo que verificarlo veinte, tal vez treinta veces hasta que me convenzo. Entonces me pongo a preocuparme por alguna otra cosa".[404]

Si hay en el cerebro un sistema de recompensa que provoca el sentido de satisfacción cuando se ha resuelto una acuciante duda, entonces en estos pacientes ese sistema es claramente deficiente. Thomas Insel y David Pickar, psiquiatras del NIMH, razonaron que la falla que impide alcanzar un grado satisfactorio de certeza puede deberse a una deficiencia en un sistema de recompensas con base en las endorfinas. De ser así, un antagonista como la naloxona, entonces, exacerbaría los síntomas obsesivos y compulsivos. Sus pronósticos resultaron ciertos. En un paciente, sesenta minutos después de aplicarse una inyección de naloxona, los síntomas que ocurrían antes el 20 por ciento de las veces, según su propia estimación, se daban ahora el 70 por ciento de las veces. La administración de un placebo no producía ningún cambio, aun cuando la identificación de la inyección se mantuviera en secreto. Los datos sugerían que los síntomas de este trastorno se debían, al menos en parte, a una deficiencia en las endorfinas del cerebro.[405]

Hasta no hace mucho, poco o nada se sabía de una posible base bioquímica de los trastornos obsesivo-compulsivos. En la década de 1970, sin embargo surgió una nueva droga denominada clorimipramina (comercializada bajo la marca Anafranil) que, según se descubrió, ayudaba a aliviar esos síntomas obsesivos o compulsivos.[406] Desde el punto de vista bioquímico, la clorimipramina aumenta los niveles de serotonina del cerebro

[404] T. R. Insel y D. Pickar: "Naloxone administration in obsessive-compulsive disorder: Report of two cases", *American Journal of Psychiatry,* 140, 1983, págs. 1219-1220. Cita en pág. 1219.

[405] *Ibid.*

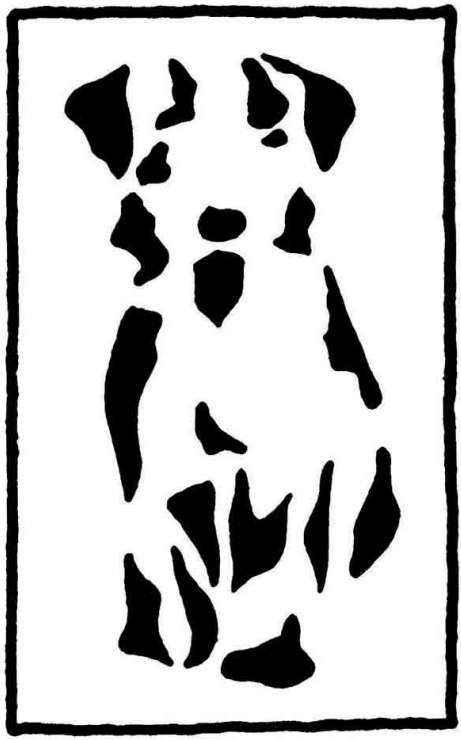
[406] T. R. Insel y D. L. Murphy: "The psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder: A review", *Journal of Clinical Psychopharmacology* I, 1981, págs. 304-311.
J. A. Yaryura-Tobias y F. A. Neziroglu: *Obsessive-compulsive disorder: Pathogenesis, diagnosis, treatment,* Nueva York: Marcel Dekker, 1984.

y también (no por coincidencia) ayuda a potenciar los efectos analgésicos de la morfina. Por lo tanto, es muy posible que los efectos terapéuticos de esta droga residan en la capacidad para elevar *tanto* los niveles de serotonina comp.de endorfina en el cerebro. Esta asociación de la serotonina y las endorfinas no carecería de precedentes. En el capítulo 6 hemos visto de qué manera los efectos de la serotonina y las vías de las endorfinas están interrelacionados en el control del dolor en el nivel del tronco cerebral y la médula espinal. Aquí, en el caso de la conducta obsesivo-compulsiva, estaríamos viendo la misma asociación en un nivel más recientemente evolucionado de funcionamiento cerebral y conducta. Desde este punto de vista cabe predecir que en los pacientes obsesivo-compulsivos no medicados habría un nivel significativamente inferior de funcionamiento de las endorfinas. No obstante, todavía no se han registrado datos sobre la cuestión.

Tal vez sea apropiado, desde el punto de vista de la conducta, que sintamos una compulsión que nos lleva a verificar la estufa: podemos haberla dejado encendida. El concepto de duda, en este sentido, puede funcionar de manera importante para evitar las consecuencias potencialmente indeseables de nuestras memorias, a menudo deficientes. Pero al desterrar toda duda, se da también una poderosa experiencia emocional. Ciertamente, hace bien "disipar nuestras dudas", es bueno saber que finalmente hemos podido resolver un problema. Experimentamos satisfacción, y aun cierto grado de euforia, cuando hallamos la última pieza del rompecabezas, o concluimos una tarea que había ocupado nuestro pensamiento durante largo tiempo. Experimentamos una maravillosa sensación de alivio cuando finalmente recordamos el nombre de aquel antiguo conocido, pero hasta entonces hay una sensación de incomodidad difícil de superar.

Es muy posible que un sistema de endorfinas en el cerebro produzca esa sensación de alivio, a veces de euforia, cuando logramos convertir la incertidumbre en certidumbre, la incoherencia en coherencia. Una vez más, vemos el vínculo coa nuestra herencia biológica. Aun cuando la búsqueda de conexión

entre las ideas puede ser una característica exclusivamente humana, la idea misma ha estado" presente a lo largo de nuestra historia evolutiva. En anteriores etapas de nuestro desarrollo, se han establecido sistemas neurales para asegurarnos una conexión con el lugar y con la gente. Y en cada una de estas etapas de la evolución cerebral, hemos visto la importancia del funcionamiento de las endorfinas.



29. Ejemplo de figura con componentes sin ningún sentido para nosotros, pero que en su totalidad producen una imagen identificable. Ejemplo de compaginación gestáltica. (De R. Deeper, "Estudio de un aspecto descuidado en el campo del aprendizaje: el desarrollo de la organización sensorial", Journal of Genetic Psychology, 1935, 46:41-75. Reproducido con autorización de la Helen Dwight Reid Educational Foundation, publicado por Heldref Publications, copyright 1935.)

30. Relatividad, por M. C. Escher, completado en 1953. (Colección Museo de Arte Moderno, Nueva York.)

El poder de lo incompleto, la incertidumbre o la incoherencia es parte de nuestra experiencia cotidiana, en formas que a menudo no reconocemos. Cuando vemos una imagen visual incompleta, la completamos (figura 29); cuando vemos un cuadro como el del artista holandés Maurits Escher (figura 30), percibimos la tensión de su organización ilógica y tratamos de darle algún sentido. Tal vez en ninguna otra área de la condición humana, sin embargo, se manifiesta con mayor fuerza la necesidad de reducir la incertidumbre que en la esfera de las ciencias, tema de análisis del siguiente capítulo. Al describir la intensa cualidad de la curiosidad científica, el premio Nobel sir Peter Medawar dijo en cierta ocasión: "Uno debe sentir en sí mismo un impulso exploratorio, un *agudo malestar* ante lo que

no se comprende".[407] El período de lucha con una persistente cuestión que requiere respuesta puede ser un verdadero tormento. San Juan "de la Cruz lo denominaba "la oscura noche del alma".[408] Afortunadamente para la mayoría de nosotros, científicos o no, la presencia de la duda constituye un permanente desafío a nuestra inventiva y nuestra creatividad, más que una sombra que nubla nuestras vidas. Cabe imaginar que de ello se ha ocupado un funcional sistema de endorfinas, que también ha contribuido a tomar coherentes y previsibles tantos aspectos de nuestra experiencia.

[407] H. F. Judson: *The search for solutions*, Nueva York, Holt, Rinehart & Winston, 1980, pág. 5.

[408] *Ibid.*, pág. 6.

IX. VISIÓN DEL PARAÍSO: RISAS Y CREATIVIDAD

Nadie puede prever de qué manera terminará la historia de las endorfinas, pues sólo se halla en sus comienzos. En la presente etapa, podría seguir cualquier rumbo, significar cualquier cosa.

LEWIS THOMAS,
The Youngest Science, 1983

Evidentemente, los opiáceos del cerebro atraen las conjeturas tanto como la miel atrae a los niños.

JAAK PANKSEPP,
"Opiniones del cerebro - Sustrato neuroquímico de dependencia narcótica y social", 1980

Para un científico, el camino de la comprensión es un camino que, idealmente, no tiene fin. Resulta irónico que la ciencia se ocupe de reducir la incertidumbre de la naturaleza, y sin embargo la incertidumbre es algo que pocos científicos realmente desearían conquistar enteramente. Les gusta viajar por una ruta realmente en la que algo nuevo acecha a la vuelta de la esquina; cuando el escenario se vuelve previsible, ya no es divertido.

Considérese el dilema de la física moderna, donde el último intento por brindar un modelo unificador del mundo parece, finalmente, tener posibilidades de éxito. Basado en un modelo revolucionario denominado *superstrings* [superfibras] y un hipotético universo de diez dimensiones, este nuevo modelo está siendo esgrimido (con el jocoso humor característico de la física teórica) como Teoría del Todo, o. T.D.T.[409] En palabras de

[409] M. B. Green: "Superstrings", *Scientific American* 255, 3, 1986, págs. 48-60. M. Kaku y J. Trainer *Beyond Einstein*, Nueva York, Bantam, 1987.

un autor, no deja sin explicar nada en el universo: 'Toda materia y energía, todas las fuerzas, todos los seres humanos, planetas, astros, gatos y perros, quasars, átomos, automóviles y demás, desde los comienzos mismos del mundo hasta el fin de los tiempos".[410]

No es difícil imaginar por qué a los físicos les fascina lo gratificante del problema: una T.D.T. con éxito constituiría el máximo premio intelectual. Tal como lo han dicho recientemente Robert Crease y Charles Mann, autores de *The Second Creation,* "Una teoría unificada total significaría el fin de la física... La ciencia continuaría, pero se habría dado respuesta a todos los interrogantes fundamentales que la física puede plantear".[411] Cuando experimentamos una ambivalencia hacia su plena consecución, nos recuerda el consejo del poeta: "Ah, pero la órbita del hombre debe exceder su alcance. ¿O para qué hay un cielo?".[412]

Muchos físicos podrán argumentar que la física teórica nunca dejará de ser divertida, a pesar de las T.D.T. que se produzcan. Por cierto, en el campo de las neurociencias una T.D.T. comparable no es más que un sueño remoto, y por el momento los investigadores pueden estar tranquilos de no tener que enfrentar el dilema de esa posibilidad. No obstante, en el contenido de las dos disciplinas hay un extraño paralelo. El físico considera de qué modo funciona el universo, en tanto que el neurocientífico considera cómo funciona *nuestro* universo, la experiencia privada de la mente dentro del contexto del cerebro humano. Se trata de una empresa tan tremendamente difícil que, por el momento, todos nos hemos dado bien por satisfechos con la ocasional T.D.A., o Teoría de Algo.

---

[410] G. Taubes: "Everything's now tied to strings", *Discover,* diciembre de 1986, págs. 34-56. Cita en pág. 34.

[411] Citado en J. Maddox, reseña de *The second creation* por R. P. Crease y C. C. Mann, *New York Times Book Review,* 29 de junio de 1986, pág. 9.

[412] R. Browning, Andrea del Sarto, 1855: *The complete poetical works of Robert Browning,* edición Cambridge, Boston: Houghton-Mifflin, 1895, págs. 346-348. Cita en pág. 346.

Se ha dicho que la suprema ironía de la investigación neurocientífica está en que aplicamos nuestro cerebro, del mejor modo posible, a fin de entender cómo ese mismo cerebro funciona. En el proceso de investigar de qué modo lo hace, estamos valiéndonos de aquello mismo que está siendo investigado.[413] En el estudio de las endorfinas del cerebro cabe la posibilidad de una variante aún más sorprendente. En este campo específico, el combustible que alimenta el proceso de descubrimiento puede ser idéntico a su contenido en sí. En el capítulo 8 se desarrolló la tesis de que el placer que experimentamos al satisfacer nuestra curiosidad, en la resolución de dudas e incertidumbre, era resultado del aumento del nivel de endorfinas en el cerebro. Se conjeturaba que dicha liberación de endorfinas se daba esencialmente en función del último de los tres principales aportes que los sistemas de endorfinas han hecho en el desarrollo evolutivo del cerebro triádico, desde sus ancestros protorreptilianos hasta la actual forma neomamífera. En ese sentido, podemos ver cómo el entusiasmo provocado por la investigación sobre las endorfinas surge del funcionamiento de las endorfinas mismas. En ninguna otra esfera de la indagación científica se da un carácter circular tan curioso.

Una de las principales motivaciones que llevan al científico a procurar su éxito profesional reside en la necesidad de lograr un grado significativo de respeto entre sus colegas. Ese sueño impregna a toda la comunidad científica. Sin embargo, es indudable que el proceso de descubrimiento genera poderosas gratificaciones *intrínsecas* propias, sentimientos de satisfacción y de placer. El psicólogo Mihaly Czikszentmihalyi denomina "experiencia del fluir"[414] a este fenómeno. Muchos de los adelantos científicos que han permitido aumentar la comprensión de nuestro mundo pueden atribuirse a individuos que buscan estas recompensas intrínsecas. "Es probable", dice

[413] C. F. Levinthal: *Introduction to physiological psychology*, Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, 1983, 2a. edición.

[414] M. Czikszentmihalyi: "Reflections on enjoyment", *Perspectives in Biology and Medicine* 28, 1985, págs. 489-497.

Czikszentmihalyi, "que la evolución de la humanidad hasta alcanzar este actual dominio precario del planeta fuese ayudada por el hecho de que, en la mente humana, el enfrentar desafíos difíciles se vio genéticamente asociado con una forma de placer. Así como hemos aprendido a disfrutar de lo necesario para sobrevivir y preservar a la especie, como con los actos de comer y el sexual, de la misma manera hemos aprendido a gozar de la experiencia de ese fluir que nos acicatea a fin de que superemos desafíos cada vez más complejos. Este *cor irrequietus*, motor del Fausto, podría constituir el origen de lo que denominamos progreso humano".[415] No deja de ser razonable suponer que la experiencia de ese fluir esté asociada con los sistemas de endorfinas en el cerebro.

Uno de los más vividos relatos de dicha experiencia en la vida de un científico fue hecho por el novelista y científico C. P. Snow en 1934, en su novela *The Search.* Así reflexiona uno de sus personajes acerca de esa visión específica:

> Entonces pude trascender los límites del placer... Mi propio triunfo, deleite y éxito eran reales, pero parecían insignificantes por comparación con este tranquilo éxtasis. Es como si hubiera buscado una verdad fuera de sí mismo, y hallarla se hubiera convertido, por un momento, en parte de la verdad que buscaba; como si todo el mundo, los átomos y las estrellas, fuesen poderosamente claros y cercanos a mí, y yo a ellos, de modo que éramos parte de una lucidez más tremenda que cualquier misterio.
>
> No había imaginado nunca que ese momento existiera... Desde entonces no lo he podido recuperar del todo. Pero conmigo perdurará en efecto mientras viva; en cierta época, de joven, solía mofarme de los místicos que han descrito la experiencia de sentirse unidos a Dios y ser parte de la unidad de las cosas. Después de esa tarde, ya no quise reírme más: porque, aunque hubiera interpretado la experiencia de manera diferente, creí saber a qué se referían.[416]

Las palabras de las neurocientíficas Candace Pert y Huda Akil, tal como se relataron en páginas anteriores de este libro,

[415] *Ibid*. pág. 496.

[416] C. P. Snow: *The Search,* Londres, Victor Gollancz, 1934. Citado en H. F. Judson: *The search for solutions,* Nueva York, Holt, Rinehart & Winston, 1980, pág. 8.

se hacen eco de esos momentos de triunfo y satisfacción cuando, a su propia manera, describen su participación personal en los primeros días de la investigación en el campo de las endorfinas.

Hay, esencialmente, algo en común entre el proceso de descubrimiento científico y la experiencia creadora en otras empresas humanas. Un hilo conector parece ser lo que el psicólogo Jerome Bruner cierta vez denominara el fenómeno de "sorpresa efectiva". En 1962 argumentó que este elemento marcaba toda experiencia creadora, no importa dónde o cuándo se dé:

> El tema de la sorpresa puede ser tan variado como las empresas en las que participan hombres.... Nada puede importarme menos que la intención de la persona, el hecho de que intentara o no crear algo. El camino de la banalidad está sembrado de intenciones creativas... Es lo imprevisto lo que nos maravilla o asombra. Lo curioso acerca de la sorpresa efectiva es que no tiene por qué ser insólita, infrecuente o extraña, y a menudo no es nada de eso. Las sorpresas efectivas... más bien parecen tener la cualidad de lo obvio cuando se dan, produciendo un *shock* de reconocimiento tras el cual ya no hay más asombro.[417]

Mediante la sorpresa efectiva se da un nuevo ordenamiento, o tal vez reordenamiento, que arroja por fin una nueva perspectiva, de modo que podemos ser transportados más allá de las modalidades cotidianas de experimentar al mundo. De resultas de ello, el mundo cambia, para no volver nunca a ser el mismo.[418]

Al explorar la experiencia del fluir en sí mismo, no obstante, no sólo indagamos en la empresa *creadora* sino en cual-

[417] J. Bruner: "The condition of creativity", en *Consciousness: Brain, states of awareness and mysticism,* D. Goleman y R. J. Davidson, comps., Nueva York, Harper & Row, 1979, págs. 58-62. Cita en pág. 58.

[418] Con demasiada frecuencia, cuando experimentamos el producto final, un baile o una pintura, olvidamos que lo que hace que una obra luzca o suene tan fácil, tan carente de esfuerzo, es la aplicación de talento y técnicas que nosotros mismos no poseemos.

quier actividad que da una sensación de participación total. Podríamos estar hablando tanto de la intensidad de la concentración en un artista que da forma a una escultura de arcilla como de la de un ejecutivo que resuelve una crisis de la empresa. Los sitios donde se da la experiencia de ese fluir pueden ser humildes o excelsos; las circunstancias, relajadas o altamente estresantes. El criterio prevalente reside en la intensidad emotiva de ese momento, no necesariamente en el contenido de la actividad.

Czikszentmihalyi ha señalado, en su análisis del fenómeno, que es durante esos momentos cuando se da, de manera característica, una pérdida temporal del yo. Hay intervalos en que parecemos ignorar las necesidades de nuestro cuerpo; podemos estar sin dormir, sin comer y sin beber, al vernos llevados por una euforia interna que a veces quisiéramos no terminase nunca. Se trata de una suerte de Paraíso de nuestra propia creación interior, y descubrimos entonces que el tiempo parece detenerse. Un compositor cierta vez lo expresó de esta manera:

> Uno mismo está en estado de éxtasis, hasta tal punto que se siente casi como si no existiera. Yo lo he experimentado una y otra vez. Mi mano parece separada de mi cuerpo, y yo no tengo nada que ver con lo que está sucediendo. Simplemente, estoy sentado allí, en estado de maravilla y asombro. Y todo, simplemente, fluye por sí mismo.[419]

O, tal como expresó ese sentir un jugador internacional de ajedrez:

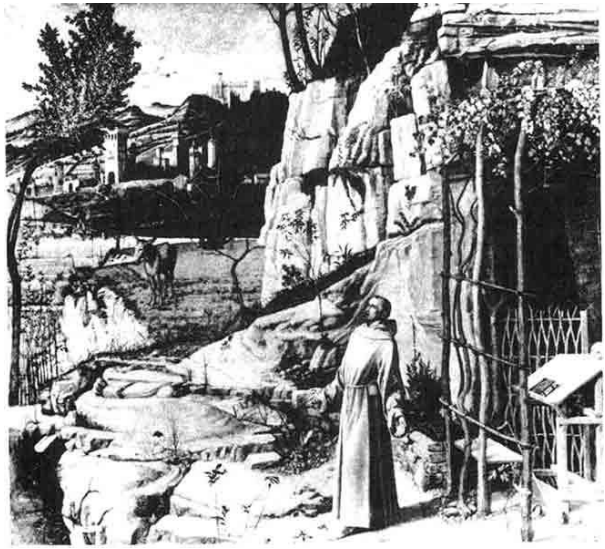
> El tiempo pasa cien veces más rápido. En este sentido, se asemeja al estado del sueño. Al parecer, toda una historia puede desarrollarse en el curso de segundos.[420]

Por sobre todo, el ingrediente esencial de esta experiencia del fluir es que no parece necesitar metas o recompensas externas. La pasión por hacer lo que uno siente que debe hacerse puede superar la expectativa de éxito material, el dolor que tal

[419] M. Czikszentmihalyi: "The flow experience", en *Consciousness*, pág. 65.

[420] *Ibíd*.

vez deba sufrirse en el proceso, o el peligro que pudiera existir. En efecto, una montaña se sube porque está allí, un bailarín danza, un escritor escribe: es así de simple. En palabras de Czikszentmihalyi, "los alpinistas no suben la montaña para llegar a la cima sino que llegan a la cima para poder subir; los jugadores de ajedrez no juegan para ganar sino que tratan de ganar para poder jugar".[421]



31. San Francisco en éxtasis, por Giovanni Bellini, 1945. (Copyright Colección Frick, Nueva York.)

Hay algo más que un aire de adicción en todo esto. Las sensaciones de embeleso y euforia producen un grado significativo de dependencia. Por cierto, son formadoras de hábito. Cuando concluye el fluir, se tiene la sensación de aterrizar con estrépito. Podemos entender, aun cuando no experimentar, los sentimientos de Alejandro el Grande, quien, de acuerdo con una antigua tradición, lloró al final de sus conquistas porque sentía que no había más mundos por conquistar. No es infrecuente

[421] Czikszentmihalyi: "Reflections', págs. 494.

sumirse en variados niveles de depresión tras un período de stress, aun cuando los propios objetivos se hayan cumplido. Hay numerosos ejemplos de este fenómeno en las vidas de conocidas figuras públicas. Durante su carrera política, el senador norteamericano Thomas Eagleton, ahora retirado, pasó por períodos de depresión tras campañas electorales que culminaban en considerables victorias.[422] Edwin "Buzz" Aldrin, astronauta que participó en la misión de la Apolo 11 en 1969, durante la cual se convirtió en el segundo hombre que pisó la luna, comenzó a acusar graves síntomas de depresión a menos de un año de su regreso.[423] Si bien puede tratarse de ejemplos atípicos, no obstante es evidente que el triunfo en la vida a veces puede ser seguido de una crisis emocional.

La ruptura de esa experiencia del fluir con frecuencia puede producir una sensación de incomodidad y retraimiento, como el ser apartado de la influencia de una poderosa droga. En un estudio llevado a cabo en 1975, Czikszentmihalyi enfocó las experiencias de cirujanos como individuos para quienes el acto quirúrgico funcionaba como intenso fluir de la experiencia.

> Un cirujano mencionó que operar era "como tomar narcóticos"; otro, que era como "tomar heroína". Un veterano profesional describió una vacación en México, la primera que él y su esposa se habían tomado en varios años. Tras dos días de recorrer los lugares panorámicos, se sintió tan inquieto que se presentó como voluntario a una clínica local y se pasó el resto de las vacaciones operando... Otro me confesó que el peor momento de stress por el que pasa es cuando va de vacaciones con su familia a las Bahamas.[424]

Es fácil cometer el error de imaginar al típico "maniático por el trabajo" en una vida de tormento y esclavitud, pero esta

[422] "Eagleton's own odyssey", *Time*, 7 de agosto de 1972, págs. 14-15. Eagleton: "After the fall", *Time*, 14 de agosto de 1972, págs. 20-21.

[423] E. E. Aldrin y W. Warga: *Return to earth*, Nueva York, Random House, 1973.

[424] Czikszentmihalyi: "Reflections", pág. 495.

imagen no toma en cuenta los poderosos mecanismos de recompensa que parecen funcionar.

32. El éxtasis de Santa Teresa, por Gianlorenzo Bernini, 1645-52. (Capilla de Cornaro, Santa Maria della Vittoria, Roma. Fotografía: cortesía de Archivos Alinari, Florencia.)

Las similitudes con la adicción a las drogas pueden ser apenas sugestivas, y la evidencia, circunstancial; no obstante, es posible que en estas circunstancias estemos encarando el funcionamiento de las endorfinas en el cerebro. Así como en 1980 Avram Goldstein demostró que las vibraciones provocadas por la música estaban ligadas con un proceso de endorfinas, del

mismo modo podríamos ver una asociación con ese tipo de vibraciones en una actividad tan intensa y absorbente que podría adquirir "un sentido de trascendencia personal, confundiéndose con una realidad más allá de las fronteras normales de la individualidad".[425]

Las endorfinas y el *homo ludens*

Normalmente estamos regidos por un sistema exquisitamente modulado de controles y equilibrios bioquímicos que nos ha servido bien y desde mucho tiempo antes de que descubriéramos los atractivos de la amapola del opio o de cualquiera de sus derivados. Cabe argumentar que las endorfinas del cerebro, quizá la encefalina, siempre han ejercido el necesario efecto supresor sobre esas células noradrenérgicas en el *locus ceruleus:* neuronas que, liberadas a su propia excitación, sólo nos llenarían de terror y de ansiedad. Es reconfortante advertir que, para la vasta mayoría de nosotros, un sistema complejo con múltiples estratos de encefalina, beta-endorfina, dinorfina y los péptidos opioides asociados logra por sí solo cumplir toda una serie de servicios vitales para nuestro organismo y nuestra conducta. A través de estas sustancias, como se ha visto en estos capítulos, hemos alcanzado cierta medida de control sobre el dolor, sobre los terrores de la soledad y, finalmente, sobre la ansiedad que provoca la incertidumbre. Podemos también exponer la teoría de que los sistemas de endorfinas en el cerebro han permitido la aparición de un atributo peculiarmente humano: el placer de crear algo nuevo. En este sentido, Lewis Thomas observó en cierta oportunidad que siempre podía decir qué investigación científica estaba al borde de producir un importante descubrimiento:

> Creo que una manera de saber si está ocurriendo algo importante es por la *risa.* Me parece que cada vez que he estado en un laboratorio donde ocurría algo muy interesante, al principio parecía muy gracioso. Hay risas asociadas con la sorpresa: *realmente* resulta gracioso.

[425] *Ibid.* pág. 491.

> Y siempre que oímos risas, y alguien dice: "¡Pero qué ridículo!", podemos afirmar que las cosas marchan bien y que probablemente algo que vale la pena tener en cuenta ha comenzado a darse en el laboratorio.[426]

Hay un poderoso sentido lúdico en ésta y tantas otras empresas humanas. En verdad, podemos caracterizar más adecuadamente a nuestra especie como *homo ludens* ("el que juega": del latín *ludere*, "jugar") que como *homo sapiens* ("el que es sabio").[427] Esta designación sería adecuado tributo para el verdadero proceso interno que ha hecho posible que los seres humanos se conviertan en especie dominante sobre la tierra.

Se dijo una vez, en un análisis del juego humano publicado en 1944, que "la diversión del juego resiste todo análisis, toda interpretación lógica".[428] Desde entonces, empero, ha sido posible reexaminar los basamentos lógicos de la conducta lúdica, la fuerte inclinación hacia el juego de unos con otros, y al juego con las ideas. Hay, en verdad, una cualidad primordial en la tendencia hacia el juego en el amplio espectro de especies mamíferas que parecen revelarla. "La naturaleza", se dijo alguna vez, "...con la misma facilidad podría haber dotado a sus hijos de todas esas útiles funciones de descarga de energía sobreabundante, relajamiento tras el esfuerzo, adiestramiento para las exigencias de la vida, compensación por deseos no cumplidos, etc., en forma de ejercicios y reacciones puramente mecánicas. Pero no: se nos dieron juegos, con su tensión, su alegría, su diversión".[429]

Tal vez sea cierto, como observara una vez Avram Goldstein, que la historia de las endorfinas sólo está en sus comienzos, pero hay ahora razones para ser optimistas acerca de que la comprensión de las endorfinas, así como de otros aspectos

---

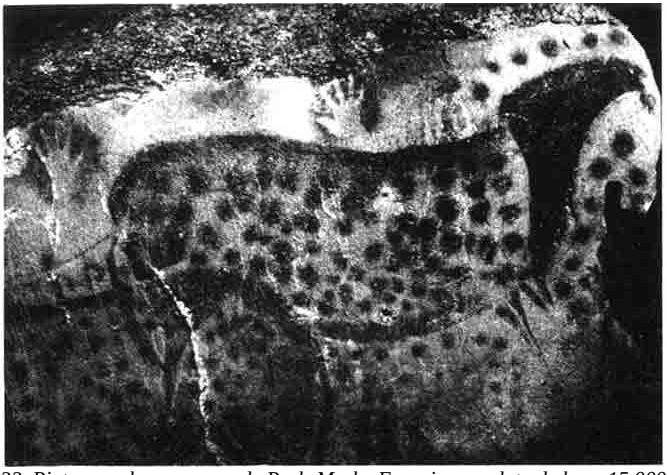
[426] Citado en H. F. Judson: *Search for solutions*, pág. 69.

[427] H. Pagels: *Perfect symmetry*, Nueva York, Simon & Schuster, 1985.

[428] J. Huizinga: *Homo ludens: A study of the play element in culture*, Boston, Beacon Press, 1950, pág. 3. Traducción de la edición original en alemán, publicada en 1944.

[429] Huizinga, pág. 3

de la química cerebral, nos ayudará a iluminar algunos de los aspectos fundamentales de la condición humana.[430]



33. Pintura en las cavernas de Pech-Merle, Francia, que data de hace 15.000 a 17.000 años, el período magdaleniense. Las huellas de manos son inconfundible expresión de la identidad individual humana: en palabras de Jacob Bronowski, "Esta es mi marca. Esto es el hombre". (Copyright Alexander Marschack.)

Hay, por añadidura, otro aspecto de los beneficios que podemos obtener a partir de la investigación de las endorfinas. Hace más de un siglo, Claude Bernard escribía: "Estoy convencido de que llegará el día en que fisiólogos, poetas y filósofos hablarán todos el mismo idioma".[431] Un candidato para el idioma que visualizaba Bernard podría ser el lenguaje de las endorfinas. Muy bien puede ocurrir que estos procesos neuroquímicos, tal como los entendemos y experimentamos, nos permitan avanzar hacia un plano común de comunicación. El fisiólogo, el poeta, el filósofo —separados en el plano de la comunicación verbal, así como en un nivel más primitivo de te-

[430] A. Goldstein: "Endorphins", *The Sciences* 21, 1981, págs. 14-19.

[431] Citado en N. Cousins: *Human options*, Nueva York, Norton, 1981, pág. 220.

rritorialidad con respecto a sus disciplinas académicas— podrían algún día unirse en una apreciación mutua del sustrato emocional que insufla vida en su trabajo. Entender el vínculo común que todos compartimos en el goce del trabajo y el juego puede ayudarnos a crear un nuevo diálogo. Porque no sólo somos reactores de un mundo biológico sino también potenciales creadores de nuevos mundos. El estudio continuo de las endorfinas del cerebro enlaza dos realidades interrelacionadas: un pasado biológico y un futuro de nuestra propia creación. Tal como dijera T. S. Eliot:

> ...el fin de todo nuestro explorar
> estará en llegar adonde comenzamos
> y conocer el lugar por primera vez.[432]

[432] T. S. Eliot: "Little Gidding", *Collected Poems, 1909-1962*, Nueva York, Harcourt, 1963. Cita en pág. 208.

Las endorfinas, sustancias naturales que se encuentran en el cerebro, tienen la misma estructura química que las drogas derivadas del opio. El autor nos explica la importancia de esas "drogas naturales", fundamentales para nuestro equilibrio mental, y su estrecha relación con sus malignos parientes químicos. Las esperanzas de algunos investigadores se cifran efectivamente en que la futura comprensión de las funciones de los opiáceos, tanto internos como externos, y la de los mecanismos cerebrales, haga posible su control y su aplicación en beneficio de la humanidad.

Charles F. Levinthal, profesor de Psicología en la Universidad de Hofstra, es también autor de *Introduction to Phisiological Psichology.*